

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年8月31日 (31.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/090931 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/404 (2006.01)	A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)	A61K 33/24 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)	A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)	A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)	

Ibaraki (JP). 畑直子 (HATA, Naoko) [JP/JP]; 〒3002635
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株
式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/304219

(22) 国際出願日:

2006年2月28日 (28.02.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-055132 2005年2月28日 (28.02.2005) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 大和 隆志 (OWA, Takashi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 小澤 陽一 (OZAWA, Yoichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 仙波 太郎 (SEMBA, Taro) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CONCOMITANT USE OF SULFONAMIDE COMPOUND WITH ANTI-CANCER AGENT

(54) 発明の名称: スルホンアミド化合物の抗癌剤との新規併用

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition and a kit characterized by comprising a sulfonamide compound and a platinum complex compound, a DNA-topoisomerase I inhibitor, a metabolic antagonist, a microtubule inhibitor or an antibiotic in combination and a method of treating cancer and/or a method of inhibiting angiogenesis.

(57) 要約: 本発明は、スルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質または抗生物質とを組み合わせてなることを特徴とする医薬組成物およびキット、ならびに癌の治疗方法および/または血管新生の阻害方法に関する。

A1

WO 2006/090931

明細書

スルホンアミド化合物の抗癌剤との新規併用

5 技術分野

本発明は、スルホンアミド化合物と、Oxaliplatin または Cisplatin などの白金錯体物質、CPT-11 などの DNA-topoisomerase I 阻害物質、Gemcitabine または Methotrexate などの代謝拮抗物質、Paclitaxel などの微小管阻害物質、および Doxorubicin などの抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とを組み合わせてなる新規な医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法および／または血管新生阻害方法に関するものである。

10 背景技術

癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロフォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキセート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のタキソール、ビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチニなどがあるが、いずれもその抗腫瘍効果は十分であるとは言えず、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されていた。

20 近年、有用な抗腫瘍剤として、スルホンアミド化合物が報告されている⁽¹⁻⁴⁾。特に、N-[(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (以下、「E7820」と称する場合がある)、N-[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド (以下、「LY186641」と称する場合がある)、N-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド (以下、「LY295501」と称する場合がある)、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-4-クロロフェニルスルホンアミド (以下、「LY-ASAP」と称する場合がある)、N-(2,4-ジクロロベン

ゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド (以下、「LY573636」と称する場合がある)、2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン (以下、「CQS」と称する場合がある) などは、種々のタイプの腫瘍に活性を示し非常に有用である。

5 しかしながら、これらの化合物の組み合わせにより、いかなる効果を示すか否かについては、これまで報告されていない。

近年、種々の DNA マイクロアレイを用い、多数の遺伝子の発現量を同時に検出する方法が確立され、DNA マイクロアレイは、幅広い目的に応用されている (5 および 6)。また、DNA マイクロアレイ (一部メンブランフィルターを用いたマ 10 クロアレイ) を用いて、腫瘍細胞に抗癌剤を作用させた際に起こる遺伝子発現変化を検討した報告もいくつか成されている (7-9)。これらの報告は、遺伝子発現の変動解析が、複数の細胞集団の特性比較や、薬剤の処理等により細胞に引き起こされる生物学的な変化を、分子レベルで包括的に研究するために極めて有用であることを示している。

15 また、米国 National Cancer Institute の 60 種類の癌細胞株パネルについて遺伝子発現プロファイルを解析することにより、これら細胞株を再分類し、その特性を検討した報告 (10)、さらに、この 60 種類の癌細胞株パネルの遺伝子発現プロファイルと、各細胞株の各種抗癌剤に対する感受性との間の関連について考察した報告 (11) 等がなされている。

20 参考文献

- (1) 国際公開第 00/50395 号パンフレット
- (2) 欧州特許出願公開第 0222475 号明細書
- (3) 国際公開第 02/098848 号パンフレット
- (4) 国際公開第 03/035629 号パンフレット
- 25 (5) Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Science 1995, 270, 467-70.
- (6) Lockhart, D.J., Dong, H., Byrne, M.C., Follettie, M.T., Gallo, M.V., Chee, M.S., Mittmann, M., Wang C., Kobayashi, M.,

Horton, H. Brown, E.L., Nature Biotechnology, 1996, 14, 1675-1680.

(7) Rhee CH, Ruan S, Chen S, Chenchik A, Levin VA, Yung AW, Fuller GN, Zhang W, Oncol Rep, 1999, 6, 393-401.

5 (8) Zimmermann J, Erdmann D, Lalande I, Grossenbacher R, Noorani M, Furst P, Oncogene, 2000, 19, 2913-20.

(9) Kudoh K, Ramanna M, Ravatn R, Elkahloun AG, Bittner ML, Meltzer PS, Trent JM, Dalton WS, Chin KV, Cancer Res, 2000, 4161-6.

10 (10) Ross DT, Scherf U, Eisen MB, Perou CM, Rees C, Spellman P, Iyer V, Jeffrey SS, Van de Rijn M, Waltham M, Pergamenschikov A, Lee JC, Lashkari D, Shalon D, Myers TG, Weinstein JN, Botstein D, Brown PO, Nat Genet, 2000, 24, 227-35.

15 (11) Scherf U, Ross DT, Waltham M, Smith LH, Lee JK, Tanabe L, Kohn KW, Reinhold WC, Myers TG, Andrews DT, Scudiero DA, Eisen MB, Sausville EA, Pommier Y, Botstein D, Brown PO, Weinstein JN, Nat Genet, 2000, 24, 236-44.

20 発明の開示

本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、優れた抗腫瘍活性および／または血管新生阻害活性を有する医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法および／または血管新生阻害方法を見出すことにある。

25 本発明者らは、上記課題を解決するため、銳意検討を重ねた結果、血管内皮細胞増殖アッセイ (in vitro) において、E7820 は、Taxol (Paclitaxel) 、SN38 (CPT-11 活性体) 、Methotrexate、Cisplatin、Gemcitabine、Doxorubicin と併用することにより、細胞増殖抑制に対する統計的 (combination index) に

有意な相乗効果を示すことが明らかになった。また、血管内皮細胞管腔形成アッセイ (in vitro) において、E7820 は、Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体)、Cisplatin、Gemcitabine、Doxorubicin と併用することにより、管腔形成抑制に対する統計的 (combination index) に有意な相乗効果を示すことが明らかに 5 なった。さらには、ヒト大腸癌細胞株皮下移植モデル (in vivo) において、E7820 は、Oxaliplatin または CPT-11 と併用することにより、抗腫瘍効果に対する統計的 (two-way ANOVA) に有意な相乗効果を示すことが明らかになった。また、ヒト肺癌細胞株皮下移植モデル (in vivo) において、E7820 は、Gemcitabine と併用することにより、抗腫瘍効果に対する統計的 (two-way 10 ANOVA) に有意な相乗効果を示すことが明らかになった。さらに、E7820 は、Oxaliplatin、CPT-11 および Gemcitabine からなる群から選択される少なくとも一つの化合物と併用することにより、Oxaliplatin、CPT-11 および Gemcitabine からなる群から選択される少なくとも一つの化合物単独では示す 15 ことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた。

また、DNA マイクロアレイおよび癌細胞株パネルの実験において、E7070 (本明細書において、「N- (3-クロロ-1H-インドール-7-イル) -4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド」を意味する)、E7820、LY186641、LY295501、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせによる遺伝子変動パターンおよび細胞増殖抑制活性が、高い相関を示すことを見出した。また、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおいて、E7070 に耐性を示す癌細胞株が、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS に交叉耐性を示すことを見出した。本発明者は、これらの結果から、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせは、同一または類似の作用機序を有し、同一または類似の遺 20 伝子変化および効果をもたらすという知見を得た。

よって、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせは、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群から

選択される少なくとも一つの化合物と併用することにより、すぐれた抗腫瘍活性および／または血管新生阻害活性を示すと考えられ、スルホンアミド化合物、好ましくは E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせと、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、
5 Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群から選択される少なくとも一つの物質との組み合わせは、有用な医薬組成物およびキットとして使用し得ること、ならびに癌の治療および／または血管新生の阻害に使用し得ることを見出した。

すなわち本発明は、以下に関する。

10 (1) スルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを組み合わせてなる医薬組成物。

15 (2) (a) スルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも一つと、
20 (b) スルホンアミド化合物を含む医薬組成物と、
を含有するキット。

25 (3) スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

(4) 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、

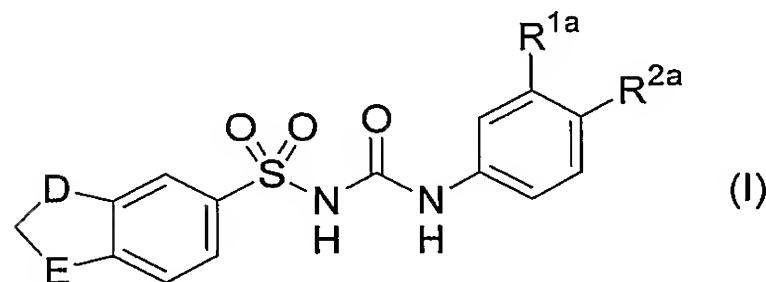
もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と組み合
わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド化合物の使用。

(5) スルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物
質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択さ
5 れる少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、または
それらの溶媒和物とを患者に投与することを特徴とする癌の治療方法お
よび／または血管新生の阻害方法。

(6) 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管
阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質
10 とともに患者に併用投与するための、スルホンアミド化合物を含む医薬組
成物。

上記 (1) ~ (6) において、前記スルホンアミド化合物は、N—(3-シア
ノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホン
アミドもしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を挙げる
15 ことができる。

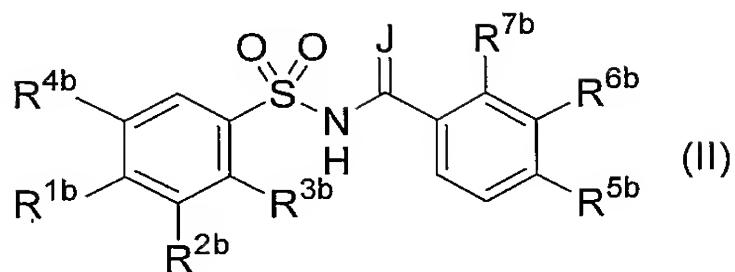
また、上記 (1) ~ (6) において、前記スルホンアミド化合物は、
一般式 (I)



[式中、Eは、-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-または-
20 CH₂O-を、Dは、-CH₂-または-O-を、R^{1a}は、水素原子またはハロ
ゲン原子を、R^{2a}は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意
味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (II)



[式中、Jは、—O—または—NH—を、R^{1b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルキルチオ基、—

5 CF₃、—OCF₃、—SCF₃、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、—O(SO₂)CH₃、—N(CH₃)₂、

水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R^{2b}は、水素原子、ハ

10 ロゲン原子、シアノ基、—CF₃、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシカルボニル基、置換基を

有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R^{3b}は、水素原子または

置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基を、R^{4b}は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基（但し、R^{3b}およびR^{4b}の少な

15 くとも一つは、水素原子である）を、R^{5b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、—CF₃またはニトロ基を、R^{6b}

は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基（但し、R^{6b}が置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基のとき、R

5bは水素原子であり、R^{7b}はハロゲン原子である）を、R^{7b}は、ハロゲン原子、

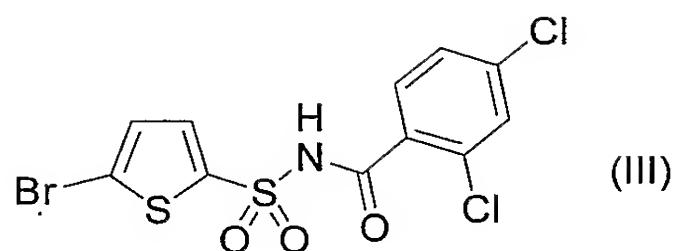
20 置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基または—CF₃（但し、R^{5b}またはR^{7b}のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基で

あるか、あるいはR^{7b}が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基である場合には、R^{5b}またはR^{6b}のいずれか一方が、水素原

子である）をそれぞれ意味する。】

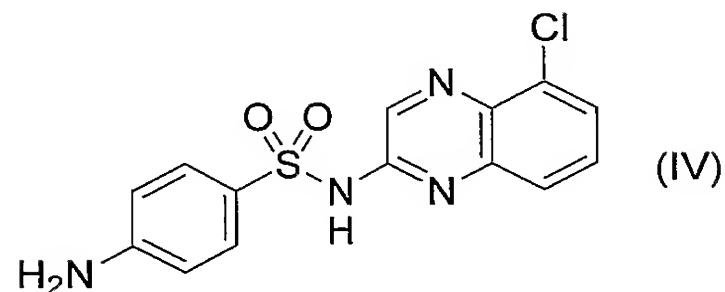
25 で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



5 で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を挙げることができる。

また、上記 (1) ~ (6) において、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群としては、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel 10 および Doxorubicin からなる群を挙げることができる。

本発明により、すぐれた抗腫瘍活性および／または血管新生阻害活性を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法および／または血管新生阻害方法が提供される。

15 より具体的には、スルホンアミド化合物、すなわち、(A) E7820、(B) 一般式 (I) で表される化合物、好ましくは LY186641 または LY295501、(C) 一般式 (II) で表される化合物、好ましくは LY-ASAP、(D) LY573636 および (E) CQS から選択される少なくとも一つの化合物と、(i) 白金錯体物質、好ましくは Oxaliplatin または Cisplatin、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、好ましくは CPT-11、(iii) 代謝拮抗物質、好ましくは Gemcitabine または Methotrexate、(iv) 微小管阻害物質、好ましくは Paclitaxel、および (v) 抗生物質、好ましくは Doxorubicin から選択される少なくとも一つの物質とを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性および／または血管新生阻害活性を

示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法および／または血管新生阻害方法が提供され、癌の治療または血管新生の阻害に用いることが可能となった。

図面の簡単な説明

5 図 1 は、ヒト大腸癌細胞株 (Colo320DM) 皮下移植モデル (in vivo) における腫瘍増殖抑制に対する E7820 と oxaliplatin との併用効果を示す。図 1 中、* は、危険率 0.05 未満で統計的に有意な相乗効果があったことを示す。図 1 中、日数#は、投与開始日を day1 とした日数を示す。

10 図 2 は、ヒト大腸癌細胞株 (Colo320DM) 皮下移植モデル (in vivo) における腫瘍増殖抑制に対する E7820 と CPT-11 との併用効果を示す。図 2 中、* は、危険率 0.01 未満で統計的に有意な相乗効果があったことを示す。図 2 中、日数#は、投与開始日を day1 とした日数を示す。

15 図 3 は、ヒト膵癌細胞株 (KP-1) 皮下移植モデル (in vivo) における腫瘍増殖抑制に対する E7820 と Gemcitabine との併用効果を示す。図 3 中、* は、危険率 0.01 未満で統計的に有意な相乗効果があったことを示す。図 3 中、日数#は、投与開始日を day1 とした日数を示す。

図 4 は、実施例 7 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスターリング解析の結果を示す。

図 5 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける相関係数を示す。

20 図 6 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスターリング解析の結果を示す。

図 7 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける相関係数を示す。

図 8 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスターリング解析の結果を示す。

25 図 9 は、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおける、HCT116-C9、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する E7070、E7820、CQS、LY186641、LY295501 および LY-ASAP の増殖抑制作用を示したものである。

図10は、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおける、HCT116-C9、HCT116-C9-C1およびHCT116-C9-C4に対するE7070およびLY573636の増殖抑制作用を示したものである。

5 発明を実施するための最良の形態

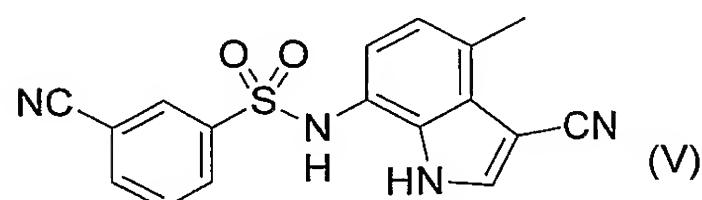
以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

10 なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参考として本明細書に組み込むものとする。

1. スルホンアミド化合物

本発明の医薬組成物および／またはキット、ならびに癌の治療方法および／また15 は血管新生阻害方法は、スルホンアミド化合物を含むものである。

本発明において、スルホンアミド化合物は、下記の式 (V) で表される化合物を含む。

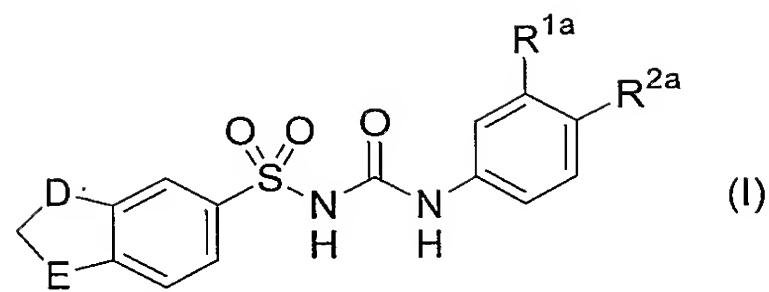


E7820

式 (V) で表される化合物は、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドであり、E7820 と称する場合がある。

E7820 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 00/50395 号パンフレット (WO00/50395) に記載された方法によって製造することができる。

本発明において、スルホンアミド化合物は、下記の一般式 (I) で表される化合物を含む。

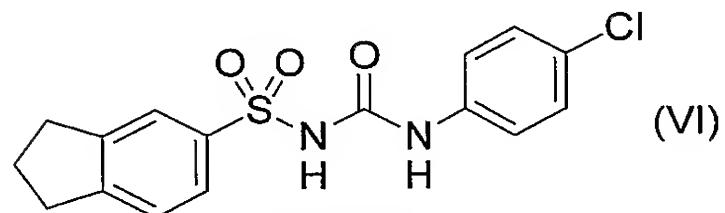


上記一般式 (I) において、式中、Eは、-O-、-N (CH₃) -、-CH₂-、-CH₂CH₂-または-CH₂O-を、Dは、-CH₂-または-O-を、R^{1a}は、水素原子またはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を、R^{2a}は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。

本発明の一般式 (I) で表される化合物は、公知の方法により製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号明細書 (EP0222475A1) に記載の方法によって製造することができる。

一般式 (I) において、好ましい化合物は、LY186641 または LY295501 である。

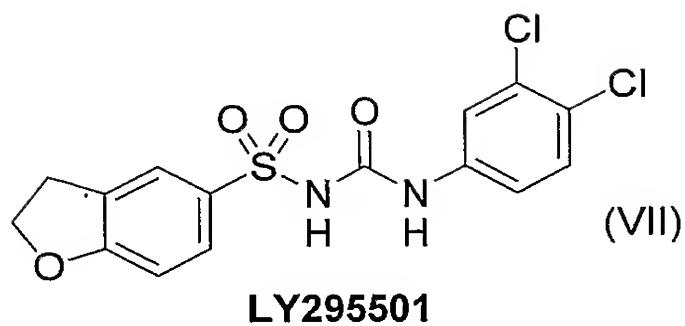
LY186641 とは、N- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (VI) に示す。



15 LY186641

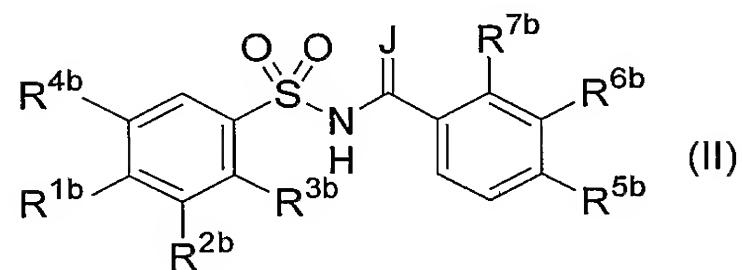
LY186641 は、公知の方法で製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号明細書 (EP0222475A1) に記載の方法で製造することができる。

本発明において、LY295501 とは、N- [[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (VII) に示す。



LY295501 は、公知の方法で製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号明細書 (EP0222475A1) および／または欧州特許出願公開第 0555036A2 号明細書 (EP0555036A2) に記載の方法で製造することができる。

5 また、本発明において、スルホンアミド化合物は、下記の一般式 (II) で表される化合物を含む。



一般式 (II) において、式中、J は、—O—または—NH—を、R^{1b} は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルキルチオ基、—CF₃、—OCF₃、—SCF₃、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、—O(SO₂)CH₃、—N(CH₃)₂、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R^{2b} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、—CF₃、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R^{3b} は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基を、R^{4b} は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基（但し、R^{3b} およびR^{4b} の少なくとも一つは、水素原子である）を、R^{5b} は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、—CF₃ またはニトロ基を、R^{6b} は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基（但し、

R^{6b} が置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基のとき、R^{5b} は水素原子であり、R^{7b} はハロゲン原子である) を、R^{7b} は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基または—CF₃ (但し、R^{5b} またはR^{7b} のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基であるか、あるいはR^{7b} が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基である場合には、R^{5b} またはR^{6b} のいずれか一方が、水素原子である) をそれぞれ意味する。

一般式 (II) において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であることが好ましい。

一般式 (II) において、「C₁—C₆アルキル基」は、炭素数が1～6の直鎖若しくは分枝状のアルキル基を意味し、例えば、特に限定されるわけではないが、メチル基、エチル基、n—プロピル基、イソプロピル基、n—ブチル基、イソブチル基、sec—ブチル基、tert—ブチル基、n—ペンチル基(アミル基)、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert—ペンチル基、1—メチルブチル基、2—メチルブチル基、1, 2—ジメチルプロピル基、n—ヘキシル基、イソヘキシル基、1—メチルペンチル基、2—メチルペンチル基、3—メチルペンチル基、1—エチルプロピル基、1, 1—ジメチルブチル基、1, 2—ジメチルブチル基、2, 2—ジメチルブチル基、1, 3—ジメチルブチル基、2, 3—ジメチルブチル基、3, 3—ジメチルブチル基、1—エチルブチル基、2—エチルブチル基、1, 1, 2—トリメチルプロピル基、1, 2, 2—トリメチルプロピル基、1—エチル—1—メチルプロピル基、1—エチル—2—メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、n—プロピル基、イソプロピル基、n—ブチル基、イソブチル基、sec—ブチル基、tert—ブチル基、n—ペンチル基、n—ヘキシル基等を挙げることができる。

一般式 (II) において、「C₁—C₄アルコキシ基」は、炭素数が1～4のアルコキシ基を意味し、特に限定されるわけではないが、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、n—プロポキシ基、イソプロポキシ基、n—ブトキシ基、イソブトキシ基、sec—ブトキシ基、tert—ブトキシ基等が挙げられる。

一般式 (II) において、「C₁—C₄ アルキルチオ基」において、アルキル基は特に限定されるわけではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等を挙げることができる。

一般式 (II) において、「C₁—C₄ アルコキシカルボニル基」の例としては、

5 特に限定されるわけではないが、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

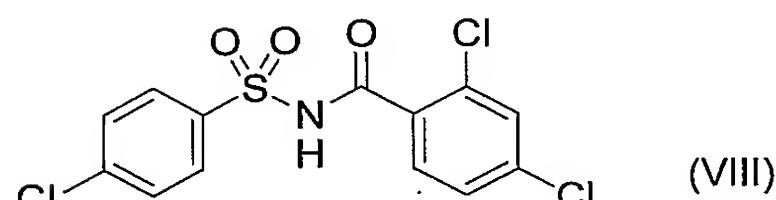
一般式 (II) において、導入される置換基としては、特に限定されるわけではないが、

10 例えれば、C₁—C₆ アルキル基（例えれば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等）、C₁—C₄ アルコキシ基（例えれば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等）、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子（例えれば、15 フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）またはシリル基などの置換基を挙げることができる。

本発明の一般式 (II) で表される化合物は、公知の方法により製造でき、例えれば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法によって製造することができる。

20 一般式 (II) において、好ましい化合物は LY-ASAP である。

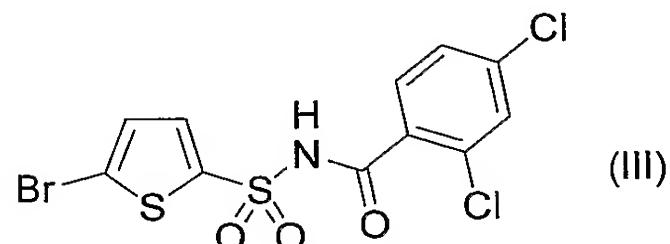
LY-ASAP とは、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-4-クロロフェニルスルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (VIII) に示す。



LY-ASAP

LY-ASAP は、公知の方法で製造でき、例えれば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法で製造することができる。

本発明において、スルホンアミド化合物には、LY573636 を挙げることができる。本発明において、LY573636 とは、N—(2, 4—ジクロロベンゾイル) —5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (III) に示す。



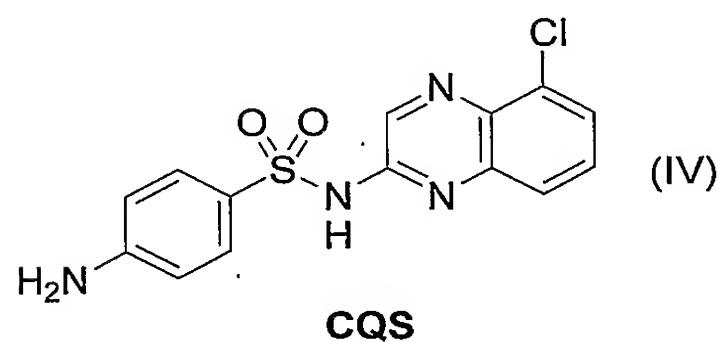
5 LY573636

LY573636 は、ナトリウム塩であることが好ましい。

LY573636 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法と同様にして、市販の 5—ブロモチオフェン—2—スルフォニルクロライドと 2, 4—ジクロロ安息香酸より製造することができる。

また、LY573636 は、国際公開第 03/035629 号パンフレット (WO03/035629) における実施例 6 3 に記載の方法で製造することができる。

本発明において、スルホンアミド化合物には、CQS を挙げることができる。本発明において、CQS とは、2—スルファニルアミド—5—クロロキノキサリンをいい、その構造式を以下の式 (IV) に示す。



CQS は、公知の方法で製造でき、例えば、(J. Am. Chem. Soc., 1947, 71, 6-10) の方法で製造することができる。

スルホンアミド化合物は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明におけるスルホンアミド化合物は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩や蟻酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン

酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩(有機アミン塩)、アンモニウム塩を挙げができる。

また、スルホンアミド化合物は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していくてもよい。溶媒和物は水和物または非水和物のいずれであってもよいが、水和物が好ましい。溶媒は水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール)、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

また、これら化合物の溶媒和物および/または光学異性体が存在する場合には、本発明におけるスルホンアミド化合物は、それらの溶媒和物および/または光学異性体が含まれる。また、本発明におけるスルホンアミド化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けるスルホンアミド化合物をも包含する。またさらに、本発明におけるスルホンアミド化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けてスルホンアミド化合物を生成する化合物をも包含する。

20

2. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質

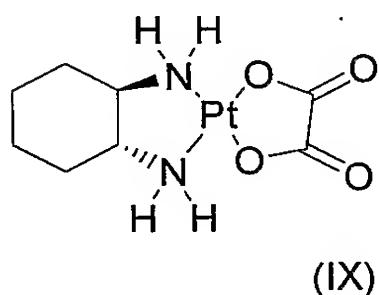
本発明の医薬組成物および/またはキット、ならびに癌の治疗方法および/または血管新生阻害方法は、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質を含むものである。

(1) 白金錯体物質

本発明において、白金錯体物質は中心金属を白金とする錯体（白金錯体）であればよく、中心金属と配位子間との結合の程度、錯体の荷電、配位子のブリッジ構造による中心金属の数の増加などに限定されるものではない。また、本発明において、白金錯体物質は白金錯体を製剤化した白金製剤であってもよい。本発明において、白金錯体物質を白金製剤と称する場合もある。

本発明において、白金錯体物質には、Oxaliplatin、Carboplatin、Cisplatin(CDDP)、Lobaplatin、AR-726、Miriplatin、Picoplatin、PLD-147、Satraplatin、Thioplatin、Triplatin などが挙げられ、好ましくは、Oxaliplatin または Cisplatin であり、より好ましくは Oxaliplatin である。白金錯体物質は、公知の方法で製造でき、また、購入することができる。

本発明において、Oxaliplatin とは、oxalato (1R, 2R-cyclohexanediamine) platinum をいい、式 (IX) で表される化合物である。

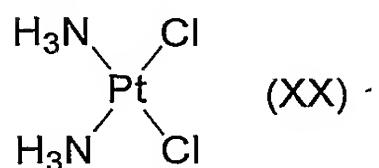


Oxaliplatin は、公知の方法で製造できる。また、Oxaliplatin は、Sanofi Aventis 社から Eloxatin (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

本発明において、Carboplatin とは、cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylate) platinum をいう。

本発明において、Carboplatin は、パラプラチン（ブリストル製薬株式会社）を購入することによって、入手することができる。

本発明において、Cisplatin(CDDP)は、cis-diamminedichloroplatinum II をいい、式 (XX) で表される化合物である。



本発明において、Cisplatin(CDDP)は、ランダ（日本化薬）またはブリプラチ（ブリストル製薬株式会社）を購入することによって入手することができる。

本発明において、Lobaplatinとは、[SP-4-3-(S),(trans)]-(1,2-cyclobutanedimethanamine-N,N')-[2-hydroxypropanoate(2)-O1,O2]-platinumをいう。

Lobaplatinは、公知の方法で製造できる（DE4115559）。

本発明において、AR-726とは、cis-bis-neodecanoate-trans-R, R-1,2-diamincyclohexane-Pt(II)をいう。

AR-726は、公知の方法で製造できる。

本発明において、Miriplatinとは、(SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']bis(tetradecanoato-O)platinumをいう。

Miriplatinは、公知の方法で製造できる（EP193936）。

本発明において、Picoplatinとは、(SP-4-3)-amminedichloro(2-methylpyridine)platinumをいう。

Picoplatinは、公知の方法で製造できる。

本発明において、PLD-147とは、(OC-6-43)-bis(acetato)(1-adamantylamine)ammine-dichloro-platinum(IV)をいう。

PLD-147は、公知の方法で製造できる（US6503943）。

本発明において、Satraplatinとは、(OC-6-43)-bis(acetato)amminedichloro(cyclohexylamine)platinumをいう。

Satraplatinは、公知の方法で製造できる（EP328274）。

本発明において、Thioplatinとは、bis-(O-ethyl dithiocarbamato)platinum(II)をいう。

Thioplatinは、公知の方法で製造できる（WO00/10543）。

本発明において、Triplatinとは、trans-[bis[trans-diamminechloroplatinum(μ -hexane-1,6-diamine)]]diammineplatinumをいう。

Triplatinは、公知の方法で製造できる（US5744497）。

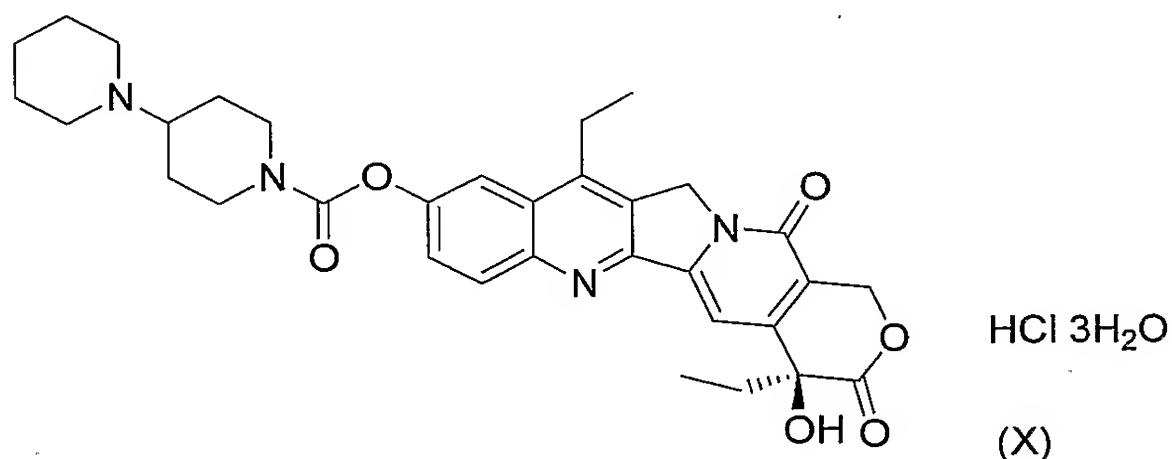
(2) DNA-topoisomerase I 阻害物質

本発明において、DNA-topoisomerase I 阻害物質とは、DNA-topoisomerase I を阻害する作用を有する物質を意味する。

本発明において、DNA-topoisomerase I 阻害物質には、CPT-11、Topotecan hydrochloride、Exatecan、Rubitecan、9-amino-camptothecin、Lurtotecan dihydrochloride、Gimatecan、Edotecarin などが挙げられ、好ましくは、CPT-11 である。

DNA-topoisomerase I 阻害物質は、公知の方法で製造でき、また、購入することができる。

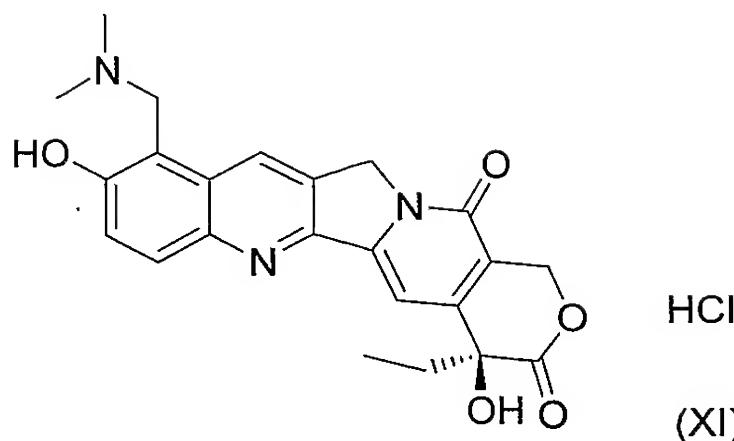
本発明において、CPT-11 とは、塩酸イリノテカン三水和物 ([1,4'-Bipiperidine]-1'-carboxylic acid (S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano-[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl ester Hydrochloride trihydrate) をいい、式 (X) で表される化合物である。



CPT-11 は、公知の方法で製造できる。また、CPT-11 は、第一製薬株式会社からトポテシン（登録商標）を購入することによって、入手することができる。

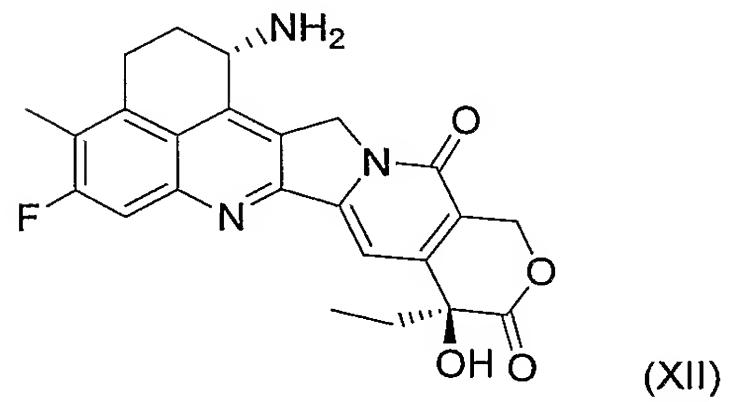
本発明において、DNA-topoisomerase I 阻害物質には CPT-11 活性体である SN38 を用いることもできる。SN38 とは、7-ethyl-10-hydro-(20)S-Camptothecin をいう。SN38 は ABATRA 社から購入して入手することができる。

本発明において、Topotecan hydrochloride とは、(4S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4, 9-dihydroxy-1H-pyrano[3', 4':6, 7]indolizino [1, 2-b] quinoline-3, 14 (4H, 12H)-dione hydrochloride をいい、式 (XI) で表される化合物である。



Topotecan hydrochloride は、公知の方法で製造することができる（米国特許第 5 0 0 4 7 5 8 号明細書（US5004758））。また、Topotecan hydrochloride は、日本化薬からハイカムチン（登録商標）を購入することによ 5 って、入手することができる。

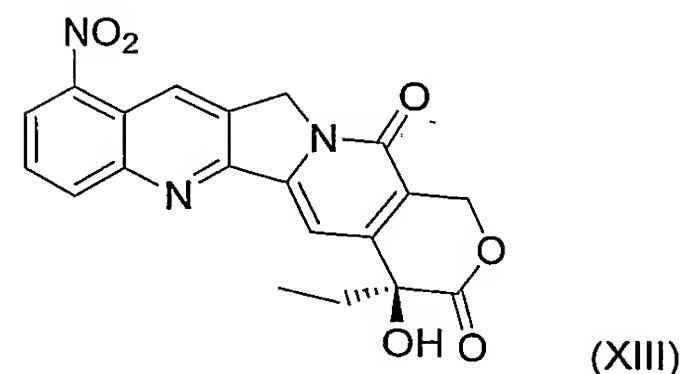
本発明において、Exatecan とは、(1S, 9S)-1-amino-9-ethyl-5-fluoro-1, 2, 3, 9, 12, 15-hexahydro-9-hydroxy-4-methyl-10H, 13H-benzo[de]pyran[3', 4':6, 7]indolizino[1, 2-b]quinoline-10, 13-dione をいい、式 (XII) で表される化合物である。



10

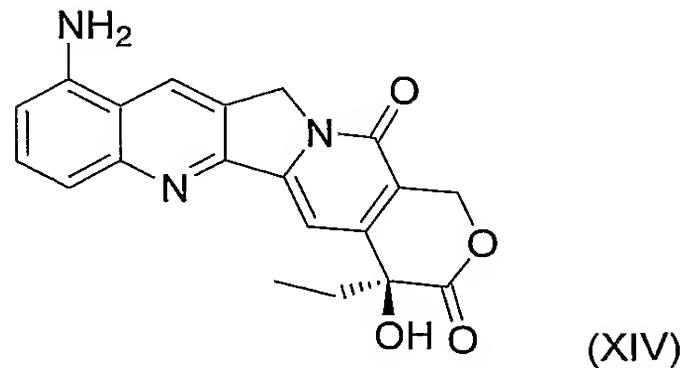
Exatecan は、公知の方法で製造することができる（特開平 0 5 – 5 9 0 6 1 号公報（JP93-59061））。

本発明において、Rubitecan とは、(4S)-ethyl-4-hydroxy-10-nitro-1, 12-dihydro-14H-pyran[3', 4': 6, 7]-indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 14(4H, 12H)-dione をいい、式 (XIII) で表される化合物である。



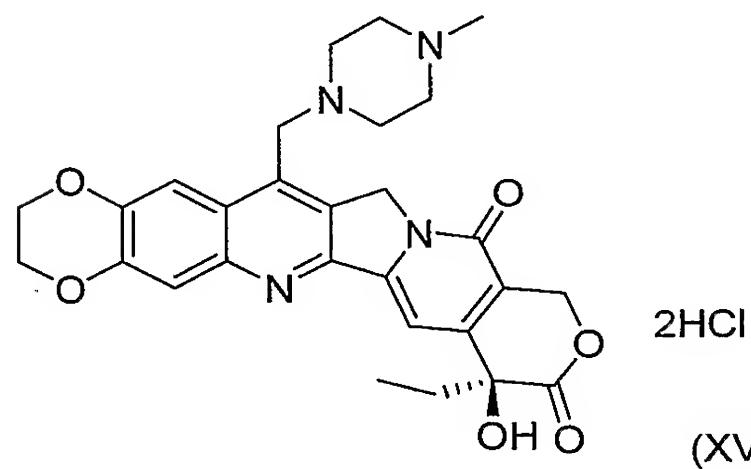
Rubitecan は、公知の方法で製造することができる (Journal of Medicinal Chemistry (1986), 29(11), 2358-63、特開昭 59-051288)。

本発明において、9-amino-camptothecin とは、(4S)-ethyl-4-hydroxy-10-amino-1, 12-dihydro-14H-pyrano[3', 4': 6, 7]-indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 5 14(4H, 12H)-dione をいい、式 (XIV) で表される化合物である。



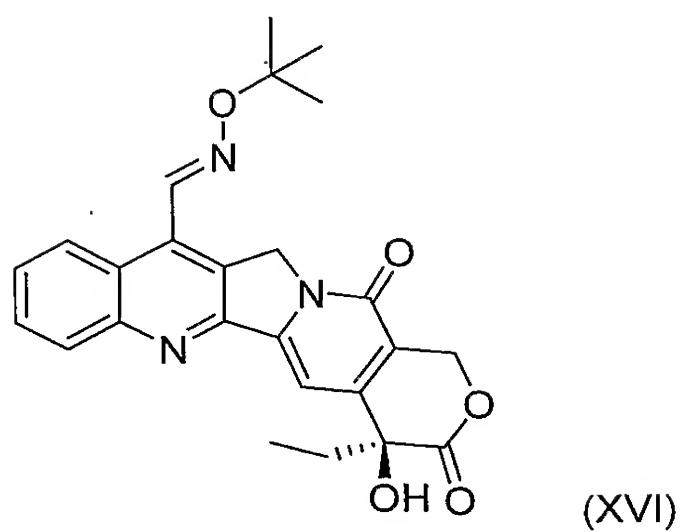
9-amino-camptothecin は、公知の方法で製造することができる (特開昭 59-051289)。

本発明において、Lurtotecan dihydrochloride とは、7-(4-methylpiperazinomethylene)-10, 11-ethylenedioxy-20(s)-camptothecin dihydrochloride をいい、式 (XV) で表される化合物である。



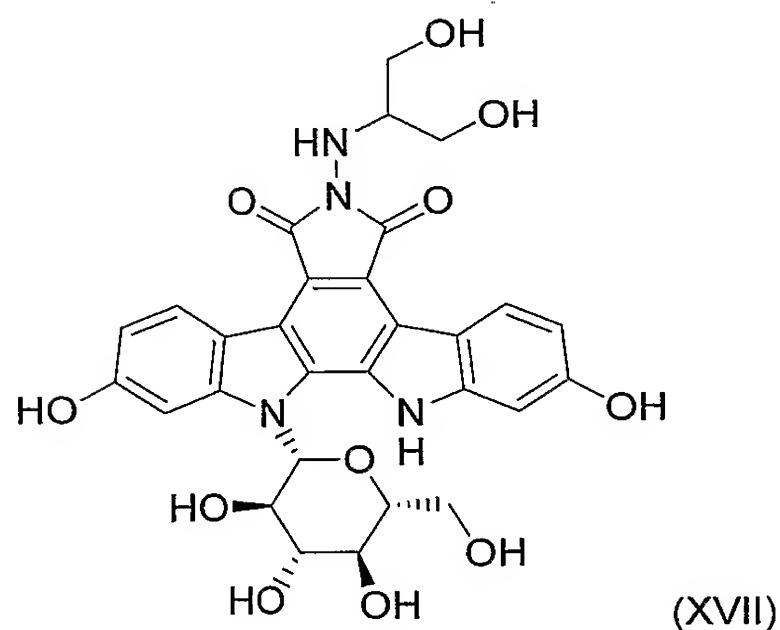
Lurtotecan dihydrochloride は、公知の方法で製造することができる (WO95/29919)。

本発明において、Gimatecan とは、(4S)-11-[(E)-[[1, 1-dimethylethoxy]imino]methyl]-4-ethyl-4-hydroxy-1, 12-dihydro-14H-pyrano[3', 4': 6, 7]-indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 14(4H)-dione をいい、式 (XVI) で表される化合物である。



Gimatecan は、公知の方法で製造することができる (WO00/053607)。

本発明において、Edotecarin とは、12- β -D-glucopyranosyl-2, 10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-12, 13-dihydro-5 6H-indolo[2, 3-a]pyrrolo[3, 4-c]carbazole-5, 7-dione をいい、式 (XVII) で表される化合物である。



Edotecarin は、公知の方法で製造することができる (WO95/30682)。

(3) 代謝拮抗物質

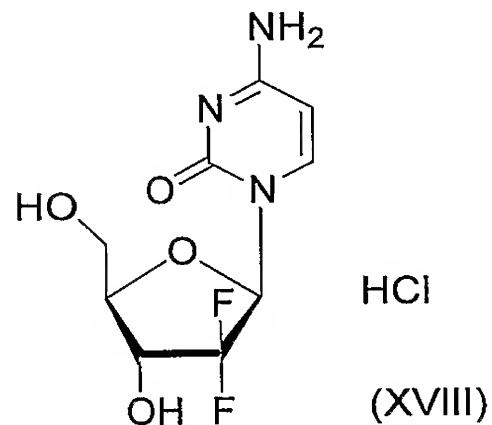
10 本発明において、代謝拮抗物質は、核酸合成やタンパク質合成などの細胞の代謝において必要な物質と類似の構造をもつ化合物であり、その構造類似性により、細胞の代謝を阻害するものである。

本発明において、代謝拮抗物質には、Cytidine 誘導体が挙げられ、具体的には、Gemcitabine、Cytarabine (araC)、Enocitabine、Cytarabine ocfosfate、5-azacytidine、CNDAC などが挙げられ、好ましくは、Gemcitabine である。

また、本発明において、代謝拮抗物質には、葉酸拮抗剤が挙げられ、具体的には、Methotrexate が挙げられる。葉酸拮抗剤は、ジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害することにより、核酸合成を阻害するものである。

代謝拮抗剤は、公知の方法で製造でき、また、購入することができる。

5 本発明において、Gemcitabine とは、塩酸ゲムシタビン (2'-deoxy-2',2'-difluoro-cytidine hydrochloride) をいい、式 (XVIII) で表される化合物である。



10 Gemcitabine は、公知の方法で製造できる。また、Gemcitabine は、日本イーライリリー社から GEMZAR (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

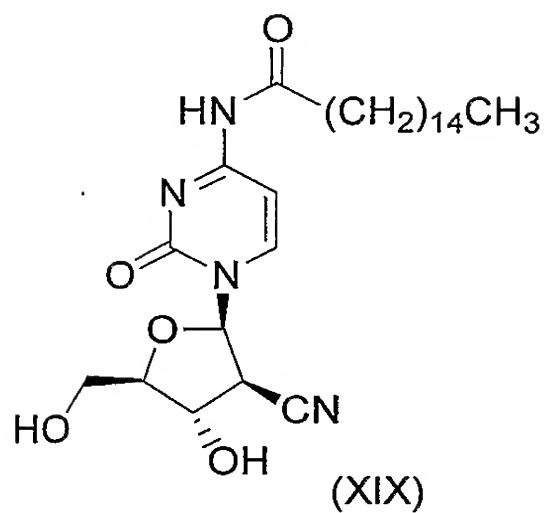
Cytarabine (araC) は、キロサイド (日本新薬) またはキロサイドN (日本新薬) を購入することによって、入手することができる。

15 Enocitabine (BH-AC) は、サンラビン (旭化成) を購入することによって、入手することができる。

Citarabine ocfosfate (SPAC) は、スタラシド (日本化薬) を購入することによって、入手することができる。

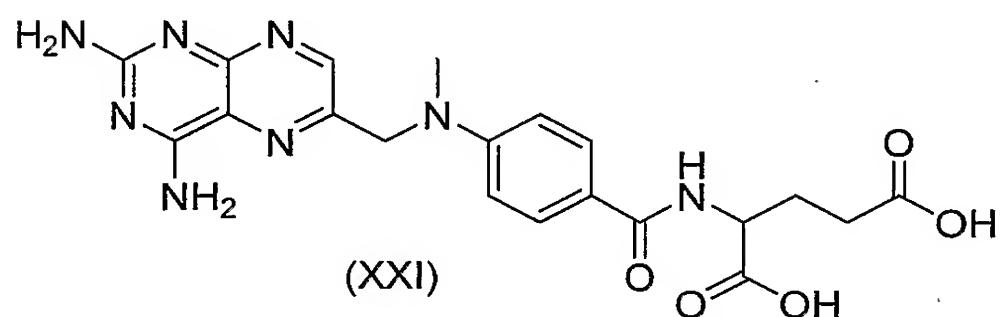
5-azacytidine は、公知の方法で製造することができ、また、ナカライトスク株式会社から購入することによって、入手することができる。

20 本発明において、CNDAC とは、1-(2-C-cyano-2-deoxy- β -D-arabinopentofuranosyl)-N-palmitoylcytosine をいい、式 (XIX) で表される化合物である。



CNDAC は、公知の方法で製造することができる (EP536936)。

本発明において、Methotrexate とは、N-[4-[N-(2,4-diaminopteridin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoyl]-L-glutamic acid をいい、式 (XXI) で表される化合物である。



本発明において、Methotrexate は、ワイスー武田からメソトレキセート (登録商標) またはリウマトレックス (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

10 (4) 微小管阻害物質

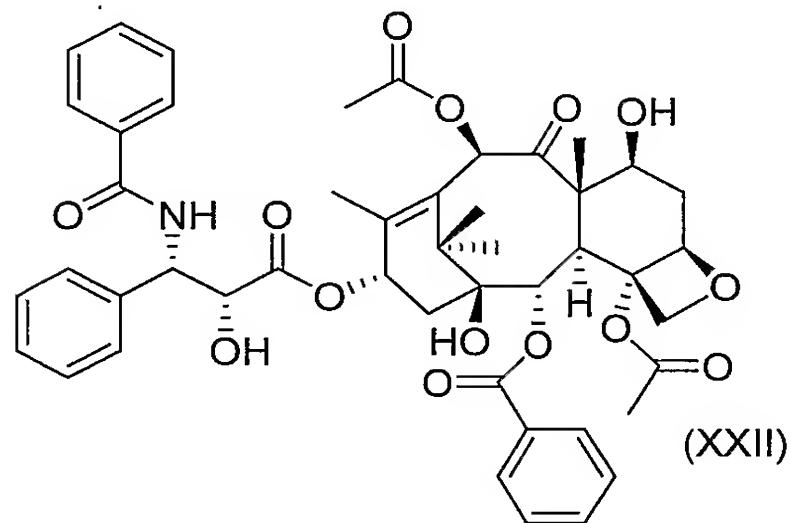
本発明において、微小管阻害物質は、細胞分裂における紡錘体形成機能または物質輸送機能などの微小管の機能を阻害する作用を有する物質を意味する。例えば、微小管阻害物質は、細胞分裂が盛んな細胞または神経細胞などの微小管に作用して抗腫瘍効果を示す。

15 本発明において、微小管阻害物質には、Paclitaxel、Docetaxel などが挙げられ、好ましくは Paclitaxel である。

微小管阻害物質は、公知の方法で製造でき、また、購入することができる。

本発明において、Paclitaxel とは、(-)-(1S, 2R, 3S, 4S, 5R, 7S, 8S, 10R, 13S)-4,10-diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-

en-13-yl (2S, 3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate をいい、式 (XXII) で表される化合物である。



Paclitaxel は、ブリストル製薬株式会社からタキソール (Taxol) を購入する
5 ことによって、入手することができる。

Docetaxel は、タキソテール (登録商標) (サノフィ・アベンティス) を購入
することによって、入手することができる。

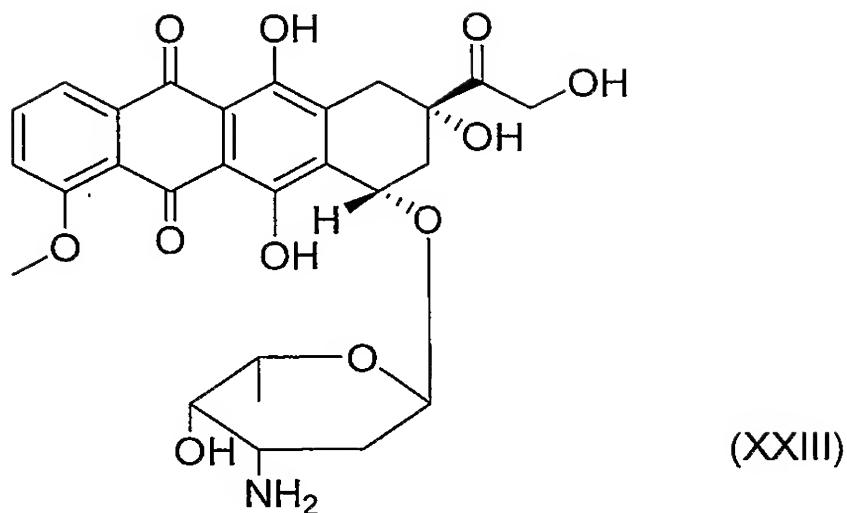
(5) 抗生物質

本発明において、抗生物質は、好ましくは抗腫瘍性抗生物質である。抗腫瘍性
10 抗生物質は、腫瘍細胞中の DNA 合成抑制または DNA 鎖切断などの作用を有し、
抗腫瘍作用を示すものである。

本発明において、抗生物質には、Doxorubicin (アドリアマイシン) 、
Daunorubicin 、 Pirarubicin 、 Epirubicin 、 Idarubicin 、 Aclarubicin 、
Amrubicin 、 Mitoxantrone などが挙げられ、好ましくは Doxorubicin である。
15

抗生物質は、公知の方法で製造でき、また、購入することができる。

本発明において、Doxorubicin とは、10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-(8S-cis)-5,12-naphthacenedione をいい、式 (XXIII) で表される化合物である。



Doxorubicin は、アドリアシン（登録商標）（協和発酵）を購入することによって、入手することができる。

Daunorubicin は、ダウノマイシン（登録商標）（明治製薬）を購入することによって、入手することができる。
5

Piparubicin は、テラルビシン（登録商標）（明治製薬）またはピノルビン（登録商標）（メルシャン－日本化薬）を購入することによって、入手することができる。

Epirubicin は、ファルモルビシン（登録商標）（ファイザー－協和発酵）を購入することによって、入手することができる。
10

Idarubicin は、イダマイシン（登録商標）（ファイザー）を購入することによって、入手することができる。

Aclarubicin は、アクラシノン（登録商標）（メルシャン－山之内）を購入することによって、入手することができる。

15 Amurubicin は、カルセド（登録商標）（住友製薬）を購入することによって、入手することができる。

Mitoxantrone は、ノバントロン（登録商標）（ワイマー－武田）を購入することによって、入手することができる。

（6）塩、溶媒和物

20 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。また、上記（1）～（5）にあげた化合物は、（1）～（5）で例示した塩とは異なる薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明における

前記の物質は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩や蟻酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩（有機アミン塩）、アンモニウム塩を挙げることができる。

また、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していくてもよい。溶媒和物は水和物または非水和物のいずれであってもよいが、水和物が好ましい。溶媒は水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-ブロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

また、これら物質の溶媒和物および／または光学異性体が存在する場合には、本発明における前記物質には、それらの溶媒和物および／または光学異性体が含まれる。また、本発明における前記物質は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受ける白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質から選択される少なくとも一つをも包含する。またさらに、本発明における前記物質は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質から選択される少なくとも一つを生成する物質をも包含する。

25

3. 医薬組成物、キット、癌の治療方法、血管新生阻害方法

本発明は、スルホンアミド化合物と、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、およ

び (v) 抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とを組み合わせる点に特徴を有する医薬組成物、キット、癌の治療方法および血管新生阻害方法に関するものである。

本発明において、スルホンアミド化合物は、「1. スルホンアミド化合物」で

5 記載したとおりであるが、例えば、(A) E7820 (式 (V)) 、(B) 一般式 (I) で表される化合物、好ましくは LY186641 または LY295501、(C) 一般式 (II) で表される化合物、好ましくは LY-ASAP、(D) LY573636 (式 (III)) および (E) CQS (式 (IV)) から選択される少なくとも一つの化合物であり、より好ましくは LY295501 および LY573636 から選択される少なく 10 とも一つの化合物であり、特に好ましくは LY573636 のナトリウム塩である。

他方、本発明において、スルホンアミド化合物は、好ましくは E7820 である。

本発明において、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質は、「2. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質」で記載したとおりであるが、(i) 白金錯体物質は好ましくは Oxaliplatin、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質は好ましくは CPT-11 および (iii) 代謝拮抗物質は好ましくは Gemcitabine である。他方、本発明において、(i) 白金錯体物質は好ましくは Cisplatin、(iii) 代謝拮抗物質は好ましくは Methotrexate、(iv) 微小管阻害物質は好ましくは Paclitaxel、および (v) 抗生物質は好ましくは Doxorubicin である。

本発明において、上記スルホンアミド化合物および上記 (i) ~ (v) の物質には、その薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物などの溶媒和物も含まれる。

本発明の医薬組成物は、スルホンアミド化合物と、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および (v) 抗生物質から選ばれる少なくとも一つの物質とを組み合わせてなる医薬組成物である。本発明の医薬組成物は、癌治療用医薬組成物および／または血管新生阻害用医薬組成物として有用である。

本発明において、「組み合わせてなる」とは、化合物を併用して用いるための組み合せを意味し、別々の物質を投与時に併用する形態、および混合物としての形態の両方を含む。

また、本発明の医薬組成物は、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および(v) 抗生物質から選ばれる少なくとも一つの物質とともに患者に併用投与するためのスルホンアミド化合物を含む医薬組成物の態様でも提供される。スルホンアミド化合物、および(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および(v) 抗生物質から選ばれる少なくとも一つの物質は、同時または別々に投与され得る。「同時」とは、一つの投与スケジュールにおいて同一のタイミングで投与されることを意味し、投与の時分が完全に同一である必要はない。「別々」とは、一つの投与スケジュールにおいて異なるタイミングで投与されることを意味する。

また、本発明のキットは、スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および(v) 抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキットである。本発明のキットに含まれる製剤は、スルホンアミド化合物または上記(i)～(v)の少なくとも一つの物質を含む限り、その剤形は特に限定されない。本発明のキットは、癌治療用キットおよび／または血管新生阻害用キットとして有用である。

本発明のキットにおいて、スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、上記(i)～(v)の少なくとも一つの物質を含む製剤とは、混合されていてもよいし、あるいは、別個に収納されて一体に包装されていてもよく、また、同時に投与されてもよいし、いずれか一方を先に投与してもよい。

本発明の医薬組成物および／またはキットならびに癌の治療方法および／または血管新生阻害方法は、さらに一または複数の他の抗癌剤を組み合わせてもよい。他の抗癌剤は、抗癌作用を有する製剤であれば、特に限定されない。他の抗癌剤

としては、例えば、5-フルオロウラシル（5-FU）、ホリナートカルシウム（ロイコボリン）、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））などが挙げられる。また、前記他の抗癌剤としては、癌治療剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合には、5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ、ベバシズマブが特に好ましく、膵癌である場合には、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ、ベバシズマブが特に好ましい。

さらに、本発明において、化合物の特に好ましい組み合わせとしては、癌治療剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合には、例えば、表1に示した組み合わせであり、膵癌である場合には、例えば、表2に示した組み合わせである。

表1

組み合わせ化合物					
1	E7070	oxaliplatin	5-FU	LV	ゲフィチニブ
2	E7820	oxaliplatin	5-FU	LV	ゲフィチニブ
3	E7070	oxaliplatin	5-FU	LV	エルロチニブ
4	E7820	oxaliplatin	5-FU	LV	エルロチニブ
5	E7070	oxaliplatin	5-FU	LV	セツキシマブ
6	E7820	oxaliplatin	5-FU	LV	セツキシマブ
7	E7070	oxaliplatin	5-FU	LV	ゲフィチニブ ベバシズマブ
8	E7820	oxaliplatin	5-FU	LV	ゲフィチニブ ベバシズマブ
9	E7070	oxaliplatin	5-FU	LV	エルロチニブ ベバシズマブ
10	E7820	oxaliplatin	5-FU	LV	エルロチニブ ベバシズマブ
11	E7070	oxaliplatin	5-FU	LV	セツキシマブ ベバシズマブ
12	E7820	oxaliplatin	5-FU	LV	セツキシマブ ベバシズマブ
13	E7070	CPT-11	5-FU	LV	ゲフィチニブ
14	E7820	CPT-11	5-FU	LV	ゲフィチニブ
15	E7070	CPT-11	5-FU	LV	エルロチニブ
16	E7820	CPT-11	5-FU	LV	エルロチニブ
17	E7070	CPT-11	5-FU	LV	セツキシマブ
18	E7820	CPT-11	5-FU	LV	セツキシマブ
19	E7070	CPT-11	5-FU	LV	ゲフィチニブ ベバシズマブ
20	E7820	CPT-11	5-FU	LV	ゲフィチニブ ベバシズマブ
21	E7070	CPT-11	5-FU	LV	エルロチニブ ベバシズマブ
22	E7820	CPT-11	5-FU	LV	エルロチニブ ベバシズマブ
23	E7070	CPT-11	5-FU	LV	セツキシマブ ベバシズマブ
24	E7820	CPT-11	5-FU	LV	セツキシマブ ベバシズマブ

表1は、本発明において、癌治療剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合における好ましい組み合わせを示す。表中、LVは、ホリナートカルシウムを示す。

表 2

組み合わせ化合物			
1	E7070	Gemcitabine	ゲフィチニブ
2	E7820	Gemcitabine	ゲフィチニブ
3	E7070	Gemcitabine	エルロチニブ
4	E7820	Gemcitabine	エルロチニブ
5	E7070	Gemcitabine	セツキシマブ
6	E7820	Gemcitabine	セツキシマブ
7	E7070	Gemcitabine	ゲフィチニブ ベバシズマブ
8	E7820	Gemcitabine	ゲフィチニブ ベバシズマブ
9	E7070	Gemcitabine	エルロチニブ ベバシズマブ
10	E7820	Gemcitabine	エルロチニブ ベバシズマブ
11	E7070	Gemcitabine	セツキシマブ ベバシズマブ
12	E7820	Gemcitabine	セツキシマブ ベバシズマブ

表 2 は、本発明において、癌治療剤の対象となる癌種が、膵癌である場合における好ましい組み合わせを示す。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、癌治療剤または血管新生阻害剤として使用することができる。

本発明において、治療は、疾患の症状を軽減すること、疾患の症状の進行を抑制すること、疾患の症状を除去すること、疾患の予後を改善すること、疾患の再発を予防することも包含する。

本発明において、癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改善剤、癌再発予防剤、癌転移抑制剤などを含むものをいう。

癌治療の効果は、レントゲン写真、CT 等の所見や生検の病理組織診断により、あるいは腫瘍マーカーの値により確認することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。

癌治療剤の対象となる癌種は、特に限定されず、例えば、脳腫瘍、頸癌、食道癌、舌癌、肺癌、乳癌、膵癌、胃癌、小腸や十二指腸の癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌）、膀胱癌、腎癌、肝癌、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌、甲状腺癌、胆嚢癌、咽頭癌、肉腫（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫など）、白血病（例えば、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性白血

病 (AML) 、慢性リンパ球性白血病 (CLL) 及び急性リンパ性白血病 (ALL) 、リンパ腫、多発性骨髓腫 (MM) など) およびメラノーマからなる群から選択される少なくとも一つなどがあげられる。また、癌治療剤の対象となる癌種は、好ましくは大腸癌および胰癌からなる群から選択される少なくとも一つである。

5 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合には、経口もしくは非経口的に投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、スルホンアミド化合物の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人（体重 60 Kg）1 日あたり 10～6000 mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、(i) 白金錯体物質、好ましくは Oxaliplatin または Cisplatin、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、好ましくは CPT-11、(iii) 代謝拮抗物質、好ましくは Gemcitabine または Methotrexate、(iv) 微小管阻害物質、好ましくは Paclitaxel、および (v) 抗生物質、好ましくは Doxorubicin からなる群から選択される少なくとも一つの物質の投与量は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000 mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

使用するスルホンアミド化合物の量は、特に限定されず、(i) 白金錯体物質、好ましくは Oxaliplatin または Cisplatin、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、好ましくは CPT-11、(iii) 代謝拮抗物質、好ましくは Gemcitabine または Methotrexate、(iv) 微小管阻害物質、好ましくは Paclitaxel、および (v) 抗生物質、好ましくは Doxorubicin からなる群から選択される少なくとも一つの物質との個々の組み合わせによって異なるが、例えば、(i)～(v) から選択される少なくとも一つの物質の約 0.01～100 倍（重量比）である。さらに好ましくは約 0.1～10 倍（重量比）である。

本発明の医薬組成物は、種々の剤形、例えば、経口用固形製剤、または注射剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤などの非経口用製剤などにすることができる。

また、本発明のキットに含まれるスルホンアミド化合物と、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および(v) 抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とは、それぞれ種々の剤形、例えば、経口用固形製剤、または注射剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤などの非経口用製剤などの製剤にことができる。

経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。また、シロップ剤等の経口用非固形製剤も適宜調製することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることとは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤、点滴静注剤とすることができる。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、上記のスルホンアミド化合物、および (i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および (v) 抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質の他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでいてもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、化合物を併用して用いるための組み合わせを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

また、本発明のキットは、(a) スルホンアミド化合物と、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および (v) 抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とを併用して用いることを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも一つと、(b) スルホンアミド化合物を含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。当該キットは、癌治療用キットおよび／または血管新生阻害用キットとして有用である。前記スルホンアミド化合物を含む医薬組成物は、癌治療用医薬組成物および／または血管新生阻害用医薬組成物として有用である。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、スルホンアミド化合物と上記 (i) ～ (v) から選択される少なくとも 1 つの物質とを併用して用いることを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記医薬組成物／キットの記載を参照して設定することができる。

さらに、本発明には、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および(v) 抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド化合物の使用も含まれる。本発明の使用において、上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物および／または血管新生阻害用医薬組成物として有用である。

また、本発明には、スルホンアミド化合物と、(i) 白金錯体物質、(ii) DNA-topoisomerase I 阻害物質、(iii) 代謝拮抗物質、(iv) 微小管阻害物質、および(v) 抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とを、同時または別々に患者に投与する癌の治療方法および／または血管新生阻害方法をも含むものである。本発明の癌の治療方法および／または血管新生阻害方法において、スルホンアミド化合物および上記(i)～(v)から選択される少なくとも一つの物質の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物の記載を参照することができる。

15

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

実施例 1 血管内皮細胞増殖アッセイ (in vitro) における細胞増殖に対する E7820 と抗癌剤 Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体)、Methotrexate、Cisplatin、Gemcitabine、Doxorubicin との併用効果

ヒト臍帯静脈内皮細胞を、培養培地としてブレットキット EGM-2 (Cambrex) に懸濁し、 1×10^4 cells/ml に調製して、 $100 \mu l$ の本溶液を 96 well plate の各 well に加え、37°C 下、5 % 炭酸ガスインキュベーターにて培養した。翌日、E7820 を含む溶液、併用抗癌剤を含む溶液並びに E7820 および併用抗癌剤の両化合物を含む溶液を、培養培地にてそれぞれ希釀した。そして、当該希釀液を前記培養中の各 well に $100 \mu l / well$ 加えて培養を続けた。

3日後、Cell Counting Kit-8 溶液 (Cell Counting Kit-8、和光純薬) 10 μ l を添加し、37°C下で 2~3 時間培養後、プレートリーダー (コロナ電気株式会社) によって 450 nm の吸光度を測定した。併用効果は、Chou ら(Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55, 1984)の計算式に従い算出した。

5 その結果、E7820 と Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Methotrexate、Cisplatin、Gemcitabine または Doxorubicin との組み合わせは、E7820、Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Methotrexate、Cisplatin、Gemcitabine または Doxorubicin 単独に比べて、より強い細胞増殖抑制作用を示した。また、E7820 と Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Methotrexate、Cisplatin、Gemcitabine または Doxorubicin と併用した場合の combination index (CI) が 1 以下となったことから、E7820 は、Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Methotrexate、Cisplatin、Gemcitabine または Doxorubicin と併用することにより細胞増殖抑制に対する相乗効果 (Synergistic) を示すことが明らかになった (表 3)。当該効果は、10 併用により一般的に認められる効果に比べて、顕著な効果であり、当業者にとつてまったく予想し得ないものであった。

表 3

併用検体	Fractional inhibition (fa)	Combination index (CI)	Combined effect
Paclitaxel	0.7	0.8	Synergistic
	0.8	0.7	Synergistic
	0.9	0.6	Synergistic
	0.95	0.7	Synergistic
SN38	0.6	0.8	Synergistic
	0.7	0.6	Synergistic
	0.8	0.5	Synergistic
	0.9	0.5	Synergistic
	0.95	0.6	Synergistic
Methotrexate	0.9	0.9	Synergistic
	0.95	0.8	Synergistic
Cisplatin	0.6	0.9	Synergistic
	0.7	0.7	Synergistic
	0.8	0.5	Synergistic
	0.9	0.4	Synergistic
	0.95	0.3	Synergistic
Gemcitabine	0.8	0.9	Synergistic
	0.9	0.9	Synergistic
Doxorubicin	0.6	0.9	Synergistic
	0.7	0.8	Synergistic
	0.8	0.6	Synergistic
	0.9	0.5	Synergistic
	0.95	0.4	Synergistic

表 3 は、血管内皮細胞増殖アッセイ (in vitro) における細胞増殖抑制に対する E7820 と抗癌剤との相乗効果を示す。

5

実施例 2 血管内皮細胞管腔形成アッセイ (in vitro) における管腔形成に対する E7820 と抗癌剤 Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体)、Cisplatin、Gemcitabine、Doxorubicin との併用効果

24 ウェルプレート (FALCON 社製) に type I collagen gel (新田ゼラチン) 400 μ l を分注し、37°C、CO₂ インキュベーターに 40 min おいてゲル化した。20 ng/ml EGF (GIBCO BRL 社製) を含む無血清培地 (Human endothelial-SFM Basal Growth Medium、インビトロジェン社製) を調製し、この溶液 200 μ l を type I collagen gel の入った各 well に分注した。ヒト臍帯

静脈内皮細胞株 (HUVEC) を、無血清培地 (Human endothelial-SFM Basal Growth Medium、GIBCO BRL 社製) に懸濁し、 5×10^5 cells/ml 細胞懸濁液を調製した。この懸濁液 $200 \mu\text{l}$ を type I collagen gel および無血清培地の入った各 well にまきこみ一晩培養した。

5 翌日、type I collagen gel $400 \mu\text{l}$ を重層して 37°C 、 CO_2 インキュベーターに 3 時間置いてゲル化させた後、E7820、併用抗癌剤並びに E7820 と併用抗癌剤の両方を含む無血清培地 (10 ng/ml EGF および 20 ng/ml VEGF (Genzyme Techne Corp.) を含む) を 1.5 ml を加え、更に 37°C 、 CO_2 インキュベーターにて 3 日間培養した。

10 培養後、MTT (SIGMA 社製) 3.3 mg/ml 溶液 $400 \mu\text{l}$ を各 well に分注し、 37°C 、 CO_2 インキュベーターにて 3 時間反応させて細胞を発色させた。HUVEC が形成する管腔の画像を顕微鏡下 (SZX12、OLYMPUS 社製) で取り込んだ (M-3204C、OLYMPUS 社製)。取り込んだ画像を画像解析ソフト Mac SCOPE 2.56 (MITANI 社製) を用いて管腔の長さを測定することにより 15 HUVEC の管腔形成を定量した。併用効果は Chou ら (Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55, 1984) の計算式に従い算出した。

その結果、E7820 と Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Cisplatin、Gemcitabine または Doxorubicin との組み合わせは、E7820、Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Cisplatin、Gemcitabine または Doxorubicin 単独 20 に比べて、より強い管腔形成抑制作用を示した。また、E7820 と Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Cisplatin、Gemcitabine または Doxorubicin とを併用した場合の combination index (CI) が 1 以下となったことから、E7820 は、Paclitaxel、SN38 (CPT-11 活性体) 、Cisplatin、Gemcitabine または 25 Doxorubicin と併用することにより管腔形成抑制に対する相乗効果 (Synergistic) を示すことが明らかになった (表 4)。当該効果は、併用により一般的に認められる効果に比べて、顕著な効果であり、当業者にとってまったく予想し得ないものであった。

表 4

併用検体	Fractional inhibition (fa)	Combination index (CI)	Combined effect
Paclitaxel	0.7	0.9	Synergistic
	0.8	0.7	Synergistic
	0.9	0.6	Synergistic
	0.95	0.5	Synergistic
SN38	0.3	0.7	Synergistic
	0.4	0.6	Synergistic
	0.5	0.5	Synergistic
	0.6	0.4	Synergistic
	0.7	0.4	Synergistic
	0.8	0.3	Synergistic
	0.9	0.2	Synergistic
	0.95	0.2	Synergistic
Cisplatin	0.05	0.7	Synergistic
	0.1	0.6	Synergistic
	0.2	0.6	Synergistic
	0.3	0.6	Synergistic
	0.4	0.5	Synergistic
	0.5	0.5	Synergistic
	0.6	0.5	Synergistic
	0.7	0.5	Synergistic
	0.8	0.5	Synergistic
	0.9	0.5	Synergistic
	0.95	0.4	Synergistic
Gemcitabine	0.3	0.7	Synergistic
	0.4	0.4	Synergistic
	0.5	0.3	Synergistic
	0.6	0.3	Synergistic
	0.7	0.2	Synergistic
	0.8	0.2	Synergistic
	0.9	0.3	Synergistic
	0.95	0.3	Synergistic
Doxorubicin	0.2	0.6	Synergistic
	0.3	0.4	Synergistic
	0.4	0.3	Synergistic
	0.5	0.3	Synergistic
	0.6	0.2	Synergistic
	0.7	0.2	Synergistic
	0.8	0.1	Synergistic
	0.9	0.1	Synergistic
	0.95	0.1	Synergistic

表4は、血管内皮細胞管腔形成抑制に対するE7820と抗癌剤との相乗効果を示す。

以上の結果から、E7820と白金錯体物質、DNA-topoisomerase I阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とを組み合わせることにより、優れた血管新生阻害活性を示す医薬組成物およびキット、ならびに血管新生の阻害方法が提供され、本発明の医薬組成物、キットおよび方法は、癌の治療および血管新生の阻害に用いることが可能となった。

10 実施例3 ヒト大腸癌細胞株(Colo320DM)皮下移植モデル(*in vivo*)におけるE7820とOxaliplatinとの併用

ヒト大腸癌細胞株 Colo320DM(大日本製薬より購入)を37°C下、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640(10% FBS 含)で約 80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収した。50%マトリゲル含有リン酸緩衝液で、 7.5×10^7 cells/mL懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を0.1 mLずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後6日目より、E7820(50 mg/kg、1日2回・2週間・経口投与)、Oxaliplatin(Eloxatin(登録商標)、Sanofi Aventis社)(10 mg/kg、4日に1回、計3回、静脈内投与)の単独投与あるいは併用投与を開始した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ(Mitsutoyo)で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 } TV = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 } RTV = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

併用群において、two-way ANOVAで統計的有意な相互作用が認められた場合、E7820とOxaliplatinとの間に相乗効果を有すると判定した。

25 その結果、E7820は、Oxaliplatinと併用することにより、相乗効果が認められ、E7820またはOxaliplatin単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した(表5および図1)。また、E7820は、Oxaliplatinと併用することにより、

Oxaliplatin 単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた (表 5 および図 1)。

表 5

検体投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	11.99±1.35	
E7820 50 mg/kg	7.05±1.15	
Oxaliplatin 10 mg/kg	11.7±1.46	
E7820 50 mg/kg + Oxaliplatin 10 mg/kg	3.87±1.53	p < 0.05 相乗効果

5 表 5 は、Colo320DM ヌードマウス皮下移植モデルにおける、E7820、Oxaliplatin および E7820 と Oxaliplatin との組み合わせによる抗腫瘍効果を示す。投与開始日を Day1 とした。

以上の結果から、E7820 と Oxaliplatin とを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法が提供され、本発明の医薬組成物、キットおよび方法は癌の治療に用いることが可能となつた。

実施例 4 ヒト大腸癌細胞株 (Colo320DM) 皮下移植モデル (in vivo) における E7820 と CPT-11 との併用

15 ヒト大腸癌細胞株 Colo320DM (大日本製薬より購入) を 37°C 下、5% 炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80% コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。50% マトリゲル含有リン酸緩衝液で、 7.5×10^7 cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後 6 日目より、20 E7820 (50 mg/kg、1 日 2 回、2 週間、経口投与)、CPT-11 (トポテシン (登録商標)、第一製薬) (100 mg/kg、4 日に 1 回、計 3 回、静脈内投与) の単独

投与あるいは併用投与を開始した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 } \text{TV} = \text{腫瘍長径 } (\text{mm}) \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 } \text{RTV} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

5 併用群において、two-way ANOVA で統計的有意な相互作用が認められた場合、E7820 と CPT-11 との間に相乗効果を有すると判定した。

その結果、E7820 は、CPT-11 と併用することにより、相乗効果が認められ、E7820 または CPT-11 単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した（表 6 および図 2）。また、E7820 は、CPT-11 と併用することにより、CPT-11 単独 10 では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた（表 6 および図 2）。

表 6

検体投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール（無処置）	11.99±1.35	
E7820 50 mg/kg	7.05±1.15	
CPT-11 100 mg/kg	1.79±0.41	
E7820 50 mg/kg + CPT-11 100 mg/kg	0.24±0.03	p < 0.01 相乗効果

表 6 は、Colo320DM ヌードマウス皮下移植モデルにおける、E7820、CPT- 15 11 および E7820 と CPT-11 との組み合わせによる抗腫瘍効果を示す。投与開始日を Day1 とした。

以上の結果から、E7820 と CPT-11 とを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法が提供され、本発明の医薬組成物、キットおよび方法は癌の治療に用いることが可能となった。

実施例 5 ヒト臍癌細胞株 (KP-1) 皮下移植モデル (in vivo) における E7820 と Gemcitabine との併用

ヒト臍癌細胞株 KP-1 (九州がんセンターより入手) を 37°C 下、5% 炭酸ガス インキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80% コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。リン酸 緩衝液で、 1×10^8 cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後 11 日目より、E7820 (50 mg/kg、1 日 2 回、3 週間、経口投与)、および Gemcitabine (GEMZAR (登録商標)、日本イーライリリー社) (200 mg/kg、3 日に 1 回、計 4 回、静脈内投与) の単独投与あるいは併用投与を開始した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 } TV = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 } RTV = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

併用群において、two-way ANOVA で統計的有意な相互作用が認められた場合、E7820 と Gemcitabine との間に相乗効果を有すると判定した。

その結果、E7820 は、Gemcitabine と併用することにより、相乗効果が認められ、E7820 または Gemcitabine 単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した (表 7 および図 3)。また、E7820 は、Gemcitabine と併用することにより、Gemcitabine 単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた (表 7 および図 3)。

表 7

検体投与	Day22 における比腫瘍体積 平均 \pm 標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	14.8 \pm 2.28	
E7820 50 mg/kg	8.81 \pm 2.57	
Gemcitabine 200 mg/kg	4.74 \pm 1.50	
E7820 50 mg/kg + Gemcitabine 200 mg/kg	0.96 \pm 0.31	p < 0.01 相乗効果

表7は、KP-1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける、E7820、Gemcitabine および E7820 と Gemcitabine との組み合わせによる抗腫瘍効果を示す。投与開始日をDay1とした。

5 以上の結果から、E7820 と Gemcitabine とを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法が提供され、本発明の医薬組成物、キットおよび方法は癌の治療に用いることが可能となった。

10 実施例 6 DNA-topoisomerase II mRNA の定量

ヒト臍帯静脈内皮細胞 2×10^6 個を 25 cm^2 細胞培養用ボトルに蒔き込んだ後、EGM-2 培地（三光純薬）を用いて 37°C 下、 CO_2 インキュベーターにて一晩培養した。翌日、E7820 を $1 \mu\text{M}$ になるように添加し、6 時間後に細胞から RNA を調製した。すなわち、培地を除去した細胞に ISOGEN（和光純薬）3 ml を加えて溶解し、等量の CHCl_3 を加えて攪拌後、水相を抽出した。次に、半量の isopropanol を加えて 5 分間静置後、遠心によって沈殿を回収した。沈殿を 70%エタノールで洗浄後、滅菌水を加えて溶解し、分光光度計により 260 nm の吸光度を測定することにより RNA 量を定量した。

次に、TaqMan Gold RT-PCR kit（アプライド バイオシステムズ社製）を用いて RT-PCR 反応を行った。すなわち、RNA $0.1 \mu\text{g}$ を反応液 $50 \mu\text{l}$ へ加え、 25°C 10 分間、 48°C 30 分間、 95°C 5 分間の反応を行い、cDNA を調製した。次に、DNA-topoisomerase II mRNA 測定用プライマー（ABI Taqman probe Hs00172214m1）により PCR 反応を行い、ABI7700（アプライド バイオシステムズ社製）によって RNA 量を定量した。

25 その結果、DNA-topoisomerase II mRNA 量は、未処理群では $4.4 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、E7820 処理群では $1.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

ところで、抗癌剤による DNA-topoisomerase I 阻害により、腫瘍における DNA-topoisomerase II が上昇することが報告されている（Kim R,

Hirabayashi N, Nishiyama M, et al. Experimental studies on biochemical modulation targeting topoisomerase I and II in human tumor xenografts in nude mice. Int J Cancer. 1992; 50: 760-6., Whitacre CM, Zborowska E, Gordon NH, et al. Topotecan increases topoisomerase IIalpha levels and 5 sensitivity to treatment with etoposide in schedule-dependent process. Cancer Res. 1997; 57: 1425-8.)。このため、E7820 は、DNA-topoisomerase II の発現阻害作用に基づき、DNA-topoisomerase I 阻害剤との組み合わせにより相乗的な抗腫瘍効果を示すと考える。

したがって、スルホンアミド化合物は、CPT-11 のみならず、その他の DNA-topoisomerase I 阻害剤との組み合わせにより相乗的な抗腫瘍効果を示すことが 10 強く示唆された。

実施例 7 DNA マイクロアレイ解析

(1) 細胞培養、化合物処理、および RNA の抽出

15 化合物により誘導される遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイ解析によって調べる目的で、ヒト大腸癌由来細胞株 HCT116 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) およびヒト白血病由来細胞株 MOLT-4 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) を、10 %の胎児牛血清、100 units/ml のペニシリン、100 μ g/ml のストレプトマイシンを添 20 加した RPMI-1640 培地中で培養した。以下、培養および化合物処理は 5%CO₂、37°Cに調整されたインキュベーター内で行った。10 cm 径の細胞培養ディッシュに 2.0×10⁶ 細胞/ディッシュの割合で HCT116 細胞および MOLT-4 細胞を蒔き、24 時間培養後に以下の化合物処理を行った。

HCT116 細胞に関しては、E7820 (0.8 μ M)、E7070 (0.8 μ M)、LY295501 25 (30 μ M)、CQS (8 μ M)、adriamycin (0.2 μ M)、daunomycin (0.2 μ M)、ICRF154 (80 μ M)、ICRF159 (80 μ M)、kenpaullone (10 μ M)、alsterpullone (10 μ M)、trichostatin A (0.1 μ M)、rapamycin (80 μ M) の 12 化合物を評価した。一方、MOLT-4 細胞に関しては、E7070 (0.8 μ M)を評価し

た。ここで、adriamycin および daunomycin は、DNA にインターカレーショ
ンする型の DNA-topoisomerase II 阻害剤、ICRF154 および ICRF159 は、
catalytic type の DNA-topoisomerase II 阻害剤、kenpaullone および
alsterpullone は、cyclin-dependent kinases (CDKs) 阻害剤、trichostatin A
5 は、histone deacetylase 阻害剤、rapamycin は、mTOR/FRAP 阻害剤として、
それぞれ公知の化合物である。化合物処理濃度は、各々の化合物の HCT116 細
胞に対する 50% 増殖阻害濃度 (WST-8 を用いた 3 日間の細胞増殖抑制活性に基
づく) を基準にその 3 ~ 5 倍の濃度として設定し、上記化合物名に続く括弧内に
示した設定濃度で 24 時間処理後に細胞を回収した。また、化合物を加えずに
10 24 時間培養した細胞も同様に回収した。

回収した細胞からの全 RNA の抽出は、TRIZOL 試薬 (インビトロジェン社
製) を用いて添付の操作法に従って行った。

(2) DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析

得られた RNA を 100 μ l の diethylpyrocarbonate (DEPC) 処理をした滅菌
15 水に溶解し、さらに RNeasy カラム (QIAGEN) を用いて精製し、
SuperScript Choice System (インビトロジェン社製) および T7-d(T)₂₄ プライ
マーを用いて 2 本鎖の cDNA を合成した。

まず 10 μ g の RNA に 5 μ M の T7-d(T)₂₄ プライマー、1x First strand
buffer、10 mM DTT、500 μ M の dNTP mix、および 20 units/ μ l の
20 SuperScript II Reverse Transcriptase を加え、42°Cにて 1 時間反応させ、1
本鎖 DNA を合成した。続いて、1x Second strand buffer、200 μ M の dNTP
mix、67 U/ml DNA ligase、270 U/ml DNA polymerase I、および 13 U/ml
RNase H を添加して、16°Cにて 2 時間反応させ 2 本鎖 cDNA を合成した。さ
らに、67 U/ml T4 DNA polymerase I を添加して、16°Cにて 5 分間反応させた
25 後、10 μ l の 0.5 M EDTA を加え反応を停止した。

得られた cDNA をフェノール/クロロホルムにて精製し、RNA Transcript
Labeling Kit (Enzo Diagnostics) を用い、添付の操作法に従って、ビオチン
化 UTP ならびに CTP によるラベル化反応を行った。反応生成物を RNeasy カ

ラムにて精製後、200 mM トリス酢酸 pH8.1、150 mM 酢酸マグネシウム、50 mM 酢酸カリウム中で 94°C にて 35 分間加熱して cRNA を断片化した。

断片化した cRNA を、100 mM MES、1 M sodium salt、20 mM EDTA、0.01% Tween 20 中、45°C にて 16 時間、GeneChip (Affymetrix) Human Focus array にハイブリダイズさせた。ハイブリダイズ後、GeneChip は Affymetrix fluidics station に添付のプロトコール Midi_euk2 に従い洗浄および染色した。染色にはストレプトアビシン・フィコエリトリンとビオチン化抗ストレプトアビシンヤギ抗体を用いた。染色後の GeneChip を HP アルゴンイオノレーザー共焦点顕微鏡 (Hewlett Packard) を用いてスキャンし、蛍光強度を測定した。測定は、488 nm の波長で excitation を行い、570 nm の波長の emission で行った。

定量的データ解析は全て GeneChip software (Affymetrix) ならびに Gene Spring (Silicon Genetics) を用いて行った。GeneChip software を用いて化合物による遺伝子発現変化を評価する際には、化合物処理群と未処理群の 2 つの条件間で RNA の定量値が 2 倍以上解離している場合につき、その遺伝子の発現が有意に「増加」あるいは「減少」したと判断した。Gene Spring を用いて、各化合物が誘導する遺伝子発現変化の類似性を評価する際には、Human Focus Array に載っている全遺伝子の発現変化をもとに階層的クラスターリング解析を行った。

HCT116 細胞の階層的クラスターリング解析の結果を図 4 に示した。

解析の結果、同一の作用機序を有する adriamycin および daunomycin、ICRF154 および ICRF159、Kenpaullone および alsterpullone は、それぞれ類似の遺伝子変化を引き起こした (図 4)。よって、同一の作用機序を有する化合物が、互いに類似の遺伝子変化を引き起こすことが確認された。

E7070、E7820、LY295501 および CQS は、類似の遺伝子変化を引き起こした (図 4)。よって、本解析により、E7070、E7820、LY295501 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

実施例 8 DNA マイクロアレイ解析

HCT116 細胞を、10 %の胎児牛血清、100 units/ml のペニシリン、100 μ g/ml のストレプトマイシンを添加した RPMI-1640 培地中で培養した。以下、
5 培養および化合物処理は、5%CO₂、37°Cに調整されたインキュベーター内で行
った。10 cm 径の細胞培養ディッシュに 2.0×10^6 細胞／ディッシュの割合で
HCT116 細胞を蒔き、24 時間培養後に以下の化合物処理を行った。

本実施例では HCT116 細胞を用いて、E7820 (0.16 μ M)、E7070 (0.26 μ M)、
10 LY186641 (59 μ M)、LY295501 (24 μ M)、LY-573636 (9.6 μ M)、CQS (4.0 μ M)、MST16 (100 μ M)、etoposide (3.6 μ M)、ethoxzolamide (410 μ M)、
capsaicin (280 μ M)、trichostatin A (0.16 μ M)、kenpaullone (7.1 μ M)の 12
化合物で処理したときの遺伝子発現変化を調べた。

ここで、MST16 は、catalytic type の DNA-topoisomerase II 阻害剤、
etoposide は cleavable complex の形成を誘導する DNA-topoisomerase II 阻害
15 剤、ethoxzolamide は carbonic anhydrase 阻害剤、capsaicin は tumor-
specific plasma membrane NADH oxidase 阻害剤、trichostatin A は histone
deacetylase 阻害剤、kenpaullone は cyclin-dependent kinases (CDKs)阻害剤
として、それぞれ公知の化合物である。

化合物処理濃度は、各々の化合物の HCT116 細胞に対する 50%増殖阻害濃度
20 (MTT を用いた 3 日間の細胞増殖抑制活性に基づく) を基準に、その 2 倍の濃
度として設定した。上記化合物名に続く括弧内に示した設定濃度で 24 時間処理
後に細胞を回収した。また、化合物を加えずに 24 時間培養した細胞も同様に回
収した。

回収した細胞からの全 RNA の抽出は、TRIZOL 試薬 (インビトロジェン社
25 製) を用いて添付の操作法に従って行った。

DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析は、実施例 7 中の「(2) DNA
マイクロアレイによる遺伝子発現解析」と同様に行った。

また、本実施例は、各サンプルについて *duplicate* で行った（実験の便宜上、それぞれのサンプルは区別できるように control-1、control-2、E7070-1、E7070-2 の要領で枝番号を付した）。そして、GeneChip (Affymetrix) system (Human Focus array)を用いて各化合物の誘導する遺伝子発現変化を解析した。
5

本実施例で得られた 26 個 (control+12 化合物の 13 サンプル×2) の「.cel」ファイルに対し RMA 法 (robust multi-array average 法(Biostatistics(2003), 4, 249-264)) を適用し、プローブレベルでの正規分布化を行った後、遺伝子レベルでのシグナル強度のログ値を算出した。続いて、各遺伝子の化合物処理群におけるシグナル強度のログ値から化合物未処理群 (control-1) におけるシグナル強度のログ値を引き、control-1 に対する化合物処理群のシグナル比のログ値を得た。そして、コサイン相関係数を計算し、実験間の相関係数とした(図 5)。この相関係数をもとに、UPGMA 法 (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean 法) により階層的クラスターリング解析した(図 6)。control-2 についても、同様の計算を行った(図 7 および図 8)。使用したソフトウェアは R 2.0.1(<http://www.r-project.org/>) 、 affy package 1.5.8(<http://www.bioconductor.org>)である。
10
15
20

図 5～8において、「LY1」は LY186641 を、「LY2」は LY295501 を、「LY5」は LY573636 を、「CAI」は ethoxzolamide を、「Cap」は capsaicin を、「MST」は MST16 を、「Etop」は etoposide を、「TSA」は trichostatin A を、「Kenp」は kenpaullone を示す。図 6 および図 8において、「de hclust (*, "average")」は、統計解析を行う時のコマンドであり、*duplicate* の実験データの平均値を用いて R によるクラスターリング分析を行ったことを示す。
25

解析の結果、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636 および CQS は、HCT116 細胞に対して引き起こす遺伝子変化は非常に高い類似性を示し、他のどの化合物 (MST16、etoposide、ethoxzolamide、capsaicin、trichostatin A、kenpaullone) のプロファイルとも異なることが明らかとなつ

た（図 5～図 8）。よって、本解析により、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

5

実施例 9 癌細胞株パネル実験

36 株のヒト癌細胞パネルを用いて、E7820、E7070、CQS、LY186641、LY295501 の細胞増殖抑制活性の相関を調べた。用いた癌細胞株は、DLD-1、HCT15, HCT116, HT29, SW480, SW620, WiDr (以上、ヒト大腸癌細胞株)、10 A427, A549, LX-1, NCI-H460, NCI-H522, PC-9, PC-10 (以上、ヒト肺癌細胞株)、GT3TKB, HGC27, MKN1, MKN7, MKN28, MKN74 (以上、ヒト胃癌細胞株)、AsPC-1, KP-1, KP-4, MiaPaCaII, PANC-1, SUIT-2 (以上、ヒト膵臓癌細胞株)、BSY-1, HBC5, MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-435, MDA-MB-468 (以上、ヒト乳癌細胞株)、CCRF-CEM, HL60, K562, MOLT-15 4 (以上、ヒト白血病細胞株) の 36 種類であり、全ての細胞は 10% の胎児牛血清、100 units/ml のペニシリン、100 μ g/ml のストレプトマイシンを添加した RPMI-1640 培地を用いて 5% CO₂ 条件下 37 °C にて培養した（表 8）。

表 8

36 human cancer cell lines tested in 3-day MTT assays

Colon	Stomach	Breast
DLD-1 (1250/well, 16.8 h)	GT3TKB (2000/well, 21.1 h)	BSY-1 (2000/well, 46.1 h)
HCT15 (1500/well, 14.5 h)	HGC27 (1500/well, 14.6 h)	HBC5 (2000/well, 31.8 h)
HCT116 (1250/well, 13.4 h)	MKN1 (4000/well, 35.9 h)	MCF-7 (3000/well, 29.5 h)
HT29 (2500/well, 19.8 h)	MKN7 (3000/well, 37.4 h)	MDA-MB231 (2000/well, 21.6 h)
SW480 (3000/well, 19.5 h)	MKN28 (2000/well, 22.7 h)	MDA-MB-435 (3000/well, 24.4 h)
SW620 (2500/well, 17.3 h)	MKN74 (4000/well, 24.8 h)	MDA-MB-468 (3000/well, 34.2 h)
WiDr (2000/well, 18.9 h)		
Lung	Pancreas	Leukemia
A427 (2500/well, 32.4 h)	AsPC-1 (2500/well, 28.4 h)	CCRF-CEM (1500/well, 27.2 h)
A549 (1250/well, 18.9 h)	KP-1 (2000/well, 24.8 h)	HL60 (1500/well, 29.5 h)
LX-1 (2000/well, 17.2 h)	KP-4 (2000/well, 16.7 h)	K562 (1500/well, 20.6 h)
NCI-H460 (1000/well, 13.6 h)	MiaPaCaII (2500/well, 19.1 h)	MOLT-4 (1500/well, 22.3 h)
NCI-H522 (4000/well, 80.4 h)	PANC-1 (2500/well, 27.9 h)	
PC-9 (2000/well, 23.7 h)	SUIT-2 (2000/well, 15.6 h)	
PC-10 (2000/well, 24.0 h)		

Cell line (initial cell number, doubling time)

5 表 8 は、ヒト癌細胞株パネルにおけるヒト癌細胞株の種類、蒔きこみ細胞数および倍化時間を示す。

表 8 に記載の細胞数で 96 ウェルマイクロプレート（平底）に蒔き（50 μ l/well）、24 時間後に 3 倍希釀系列の化合物を添加した（50 μ l/well）。さらに 72 時間後に WST-8 (10 μ l/well) を添加し、450 nm の吸光度を測定した。最 10 小二乗法により全 36 株の癌細胞に対する 50 %増殖抑制阻害濃度を求め、その パターンを各化合物間で比較した。相關の指標としては、Pearson's correlation coefficients を用いた (Paull, K. D. et al. Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm. J. Natl. Cancer Inst. 1989, 81, 1088-1092; Monks, A. et al. Feasibility of a high-flux

anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. J. Natl. Cancer Inst. 1991, 83, 757-766.)。

その結果、E7070、E7820、LY186641、LY295501 および CQS は、各癌細胞株に対する増殖抑制活性において、高い相関係数を示した（表 9）。よって、
5 本解析により、E7070、E7820、LY186641、LY295501 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

表 9

	E7070	E7820	CQS	LY186641	LY295501
E7070	1.00	0.98	0.97	0.93	0.80
E7820	0.98	1.00	0.96	0.95	0.82
CQS	0.97	0.96	1.00	0.92	0.82
LY186641	0.93	0.95	0.92	1.00	0.81
LY295501	0.80	0.82	0.82	0.81	1.00

10

表 9 は、ヒト癌細胞株パネルにおける化合物間（E7070、E7820、CQS、LY186641 および LY295501）の相関係数を示す。

実施例 10 E7070 耐性株における交差耐性

15 E7070 耐性株を用いて、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP および CQS の細胞増殖抑制活性を評価した。HCT116-C9 は、ヒト大腸癌由来 HCT116 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) から分離した亜株であり、この HCT116-C9 を E7070 存在下で培養し、E7070 濃度を漸次的に上昇させることにより得た E7070 耐性亜株が HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 である (Molecular Cancer Therapeutics, 2002, 1, 275-286)。

HCT116-C9、HCT116-C9-C1、HCT116-C9-C4 の 3 細胞株を各々 3000 cells/well で 96 ウェルマイクロプレート（平底）に蒔き (50 μ l/well) 、24 時間後に 3 倍希釈系列の化合物を添加した (50 μ l/well)。さらに、72 時間後に 25 MTT 法 (Mosmann T., J. Immunol. Methods, 1983, 65, 55-63) により細胞

増殖抑制活性を評価した。最小二乗法により各癌細胞に対する 50 %増殖抑制阻害濃度を求めた。

その結果、E7070 の細胞増殖抑制活性は、HCT116-C9 (C9) に対して IC_{50} は $0.127 \mu M$ であった。これに対し、HCT116-C9-C1 (C9C1) および HCT116-C9-C4 (C9C4) に対する活性はそれぞれ $IC_{50} = 31.9 \mu M$ および $26.9 \mu M$ であり、E7070 の C9C1 および C9C4 に対する細胞増殖抑制活性が顕著に低下することが確認された (図 9)。また、E7820、CQS、LY186641、LY295501、LY-ASAP の細胞増殖抑制活性については、HCT116-C9 に対する活性がそれぞれ $IC_{50} = 0.080 \mu M$ 、 $1.73 \mu M$ 、 $33.6 \mu M$ 、 $10.9 \mu M$ 、 $1.63 \mu M$ であったのに対し、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性は、HCT116-C9-C1 について、それぞれ $IC_{50} = 51.2 \mu M$ 、 $634 \mu M$ 、 $134 \mu M$ 、 $111 \mu M$ 、 $113 \mu M$ であり、HCT116-C9-C4 について、それぞれ $IC_{50} = 52.8 \mu M$ 、 $517 \mu M$ 、 $138 \mu M$ 、 $110 \mu M$ 、 $90.3 \mu M$ であった。したがって、E7820、CQS、LY186641、LY295501、LY-ASAP の細胞増殖抑制活性については、C9 に対する活性に比べ、C9C1 および C9C4 に対する活性が顕著に低下していた (図 9)。よって、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

20 実施例 1 1 E7070 耐性株における交差耐性

実施例 1 0 と全く同様にして、E7070 耐性株を用いて LY573636 の細胞増殖抑制活性を E7070 と同時に評価した。

その結果、E7070 の細胞増殖抑制活性は、HCT116-C9 に対する活性に比べ ($IC_{50} = 0.127 \mu M$)、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性 (それぞれ $IC_{50} = 32.7 \mu M$ 、 $28.0 \mu M$) が顕著に低下することが再度確認された (図 1 0)。また、LY573636 の細胞増殖抑制活性も、HCT116-C9 に対する活性に比べ ($IC_{50} = 5.11 \mu M$)、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性 (それぞれ $IC_{50} = 264 \mu M$ 、 $240 \mu M$) が顕著に低下していた (図 1

0)。よって、LY573636 は、E7070 と同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

これらの結果（実施例 7-11）から、E7070、E7820、LY186641、
5 LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせが、同一または類似の遺伝子変化ならびに同一または類似の作用および効果をもたらすことが明らかとなった。

よって、E7820 と同様に（実施例 1-6）、スルホンアミド化合物、好ましくは E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせが、（i）白金錯体物質、好ましくは Oxaliplatin または Cisplatin、（ii）DNA-topoisomerase I 阻害物質、好ましくは CPT-11、（iii）代謝拮抗物質、好ましくは Gemcitabine または Methotrexate、（iv）微小管阻害物質、好ましくは Paclitaxel、および（v）抗生物質、好ましくは Doxorubicin からなる群から選択される少なくとも一つの化合物と併用することにより、すぐれた抗腫瘍活性および血管新生阻害活性を示すことが明らかになった。

産業上の利用可能性

本発明により、すぐれた抗腫瘍活性および／または血管新生阻害活性を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法および／または血管新生阻害方法が提供される。

より具体的には、スルホンアミド化合物、すなわち（A）E7820、（B）一般式（I）で表される化合物、好ましくは LY186641 または LY295501、（C）一般式（II）で表される化合物、好ましくは LY-ASAP、（D）LY573636 および（E）CQS から選択される少なくとも一つの化合物と、（i）白金錯体物質、好ましくは Oxaliplatin または Cisplatin、（ii）DNA-topoisomerase I 阻害物質、好ましくは CPT-11、（iii）代謝拮抗物質、好ましくは Gemcitabine または Methotrexate、（iv）微小管阻害物質、好ましくは Paclitaxel、および（v）抗

生物質、好ましくは Doxorubicin からなる群から選択される少なくとも一つの物質とを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性および／または血管新生阻害活性を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法および／または血管新生阻害方法が提供される。本発明の医薬組成物、キットおよび方法は、癌の治療または血管新生の阻害に有用である。

請求の範囲

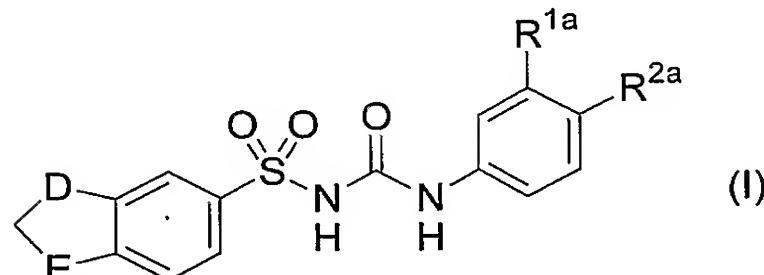
1. N—(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを組み合わせてなる医薬組成物。

2. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

3. スルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを組み合わせてなる医薬組成物であって、

前記スルホンアミド化合物が、

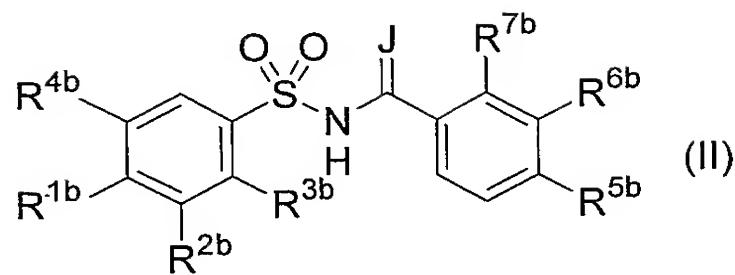
一般式 (I)



[式中、E は、-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-または-CH₂O-を、D は、-CH₂-または-O-を、R^{1a} は、水素原子またはハロゲン原子を、R^{2a} は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

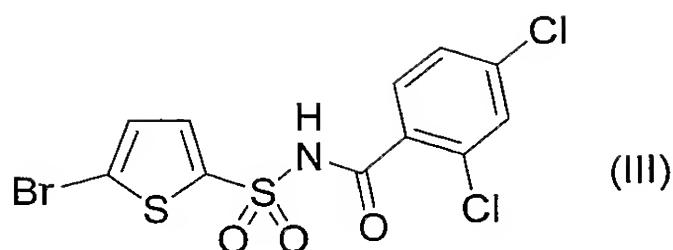
一般式 (II)



[式中、Jは、-O-または-NH-を、R^{1b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルキルチオ基、-C₂F₅、-OCF₃、-SCF₃、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R^{2b}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、-CF₃、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R^{3b}は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシ基を、R^{4b}は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基（但し、R^{3b}およびR^{4b}の少なくとも一つは、水素原子である）を、R^{5b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、-CF₃またはニトロ基を、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基（但し、R^{6b}が置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基のとき、R^{5b}は水素原子であり、R^{7b}はハロゲン原子である）を、R^{7b}は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基または-CF₃（但し、R^{5b}またはR^{7b}のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基であるか、あるいはR^{7b}が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基である場合には、R^{5b}またはR^{6b}のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

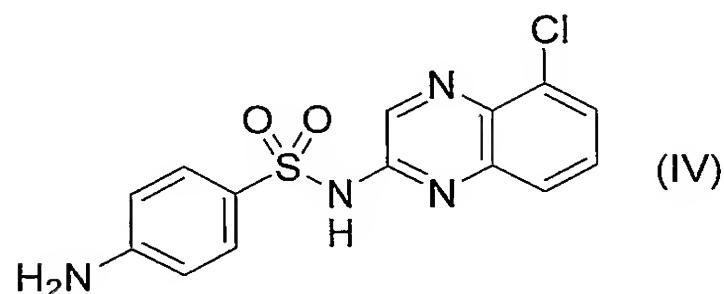
で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



5 で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

4. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

10 5. スルホンアミド化合物が、N-[[[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、N-[[[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 4-クロロフェニルスルホンアミド、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドおよび2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリンからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

15 6. スルホンアミド化合物が、N-[[[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-ス

ルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項3または4に記載の医薬組成物。

7. スルホンアミド化合物が、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロ

5 モチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項3または4に記載の医薬組成物。

8. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

9. 医薬組成物が、血管新生阻害用医薬組成物である、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10. (a) N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも一つと、

(b) N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、

20 を含有するキット。

11. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項10に記載のキット。

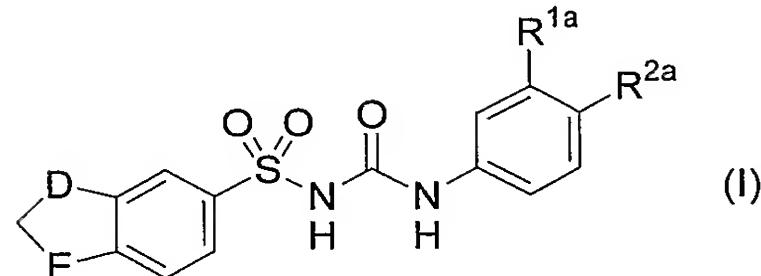
12. (a) スルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、

またはそれらの溶媒和物とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも一つと、

(b) スルホンアミド化合物を含む医薬組成物と、
を含有するキットであって、

5 前記スルホンアミド化合物が、

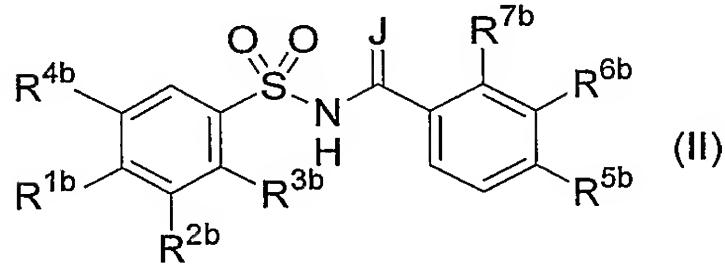
一般式 (I)



10 [式中、Eは、-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-または-CH₂O-を、Dは、-CH₂-または-O-を、R^{1a}は、水素原子またはハロゲン原子を、R^{2a}は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (II)

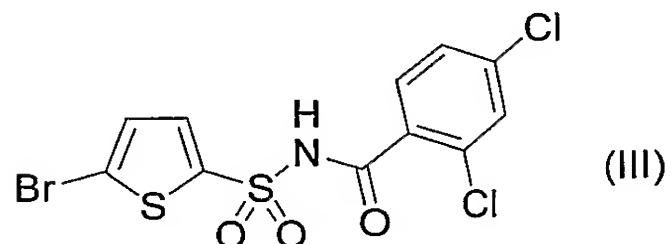


15 [式中、Jは、-O-または-NH-を、R^{1b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルキルチオ基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R^{2b}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、-CF₃、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキカルボニル基、置換基を

有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R^{3b}は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁—C₄アルコキシ基を、R^{4b}は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基（但し、R^{3b}およびR^{4b}の少なくとも一つは、水素原子である）を、R^{5b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基、—CF₃またはニトロ基を、R^{6b}は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基（但し、R^{6b}が置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基のとき、R^{5b}は水素原子であり、R^{7b}はハロゲン原子である）を、R^{7b}は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基または—CF₃（但し、R^{5b}またはR^{7b}のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基であるか、あるいはR^{7b}が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基である場合には、R^{5b}またはR^{6b}のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。】

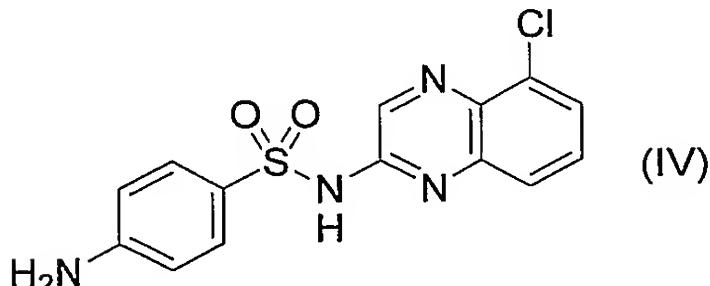
15 で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



20

で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

13. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 12 に記載のキット。

5 14. スルホンアミド化合物が、N-[[[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、N-[[[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 4-クロロフェニルスルホンアミド、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドおよび2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリンからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 12 または 13 に記載のキット。

10 15. スルホンアミド化合物が、N-[[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 12 または 13 に記載のキット。

15 16. スルホンアミド化合物が、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 12 または 13 に記載のキット。

20 17. キットが、癌治療用キットである、請求項 10 ~ 16 のいずれか一項に記載のキット。

25 18. キットが、血管新生阻害用キットである、請求項 10 ~ 16 のいずれか一項に記載のキット。

19. N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) - 3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、ま

たはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤とをセットに

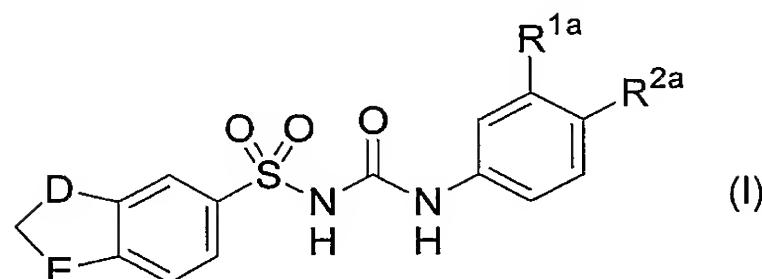
5 したことを特徴とするキット。

20. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 1 9 に記載のキット。

10 21. スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤とをセットに

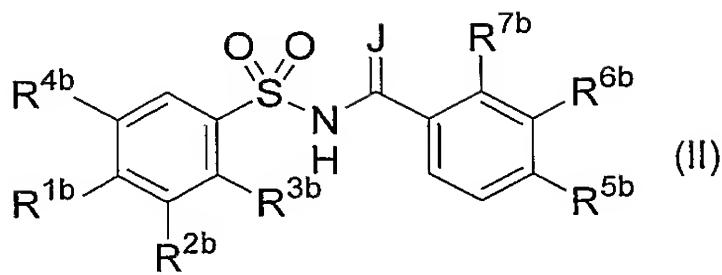
したことを特徴とするキットであって、

15 前記スルホンアミド化合物が、
一般式 (I)



[式中、E は、 $-O-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または CH_2O- を、D は、 $-CH_2-$ または $-O-$ を、 R^{1a} は、水素原子またはハロゲン原子を、 R^{2a} は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、
一般式 (II)

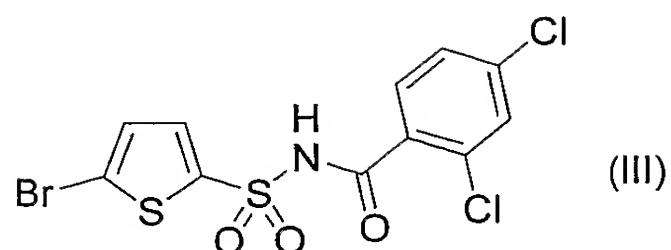


[式中、Jは、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を、 R^{1b} は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルキルチオ基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

5 水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 R^{2b} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-\text{CF}_3$ 、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、置換基を有置いてもよい C_1-C_4 アルコキシ基、置換基を有置いてもよいフェニル基または置換基を有置いてもよいキノリニル基を、 R^{3b} は、水素原子または置換基を有置いてもよい C_1-C_4 アルコキシ基を、 R^{4b} は、水素原子または置換基を有置いてもよい C_1-C_6 アルキル基（但し、 R^{3b} および R^{4b} の少なくとも一つは、水素原子である）を、 R^{5b} は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有置いてもよい C_1-C_6 アルキル基、 $-\text{CF}_3$ またはニトロ基を、 R^{6b} は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有置いてもよい C_1-C_6 アルキル基（但し、 R^{6b} が置換基を有置いてもよい C_1-C_6 アルキル基のとき、 R^{5b} は水素原子であり、 R^{7b} はハロゲン原子である）を、 R^{7b} は、ハロゲン原子、置換基を有置いてもよい C_1-C_6 アルキル基または $-\text{CF}_3$ （但し、 R^{5b} または R^{7b} のいずれか一方が、置換基を有置いてもよい C_1-C_6 アルキル基であるか、あるいは R^{7b} が、ハロゲン原子または置換基を有置いてもよい C_1-C_6 アルキル基である場合には、 R^{5b} または R^{6b} のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。】

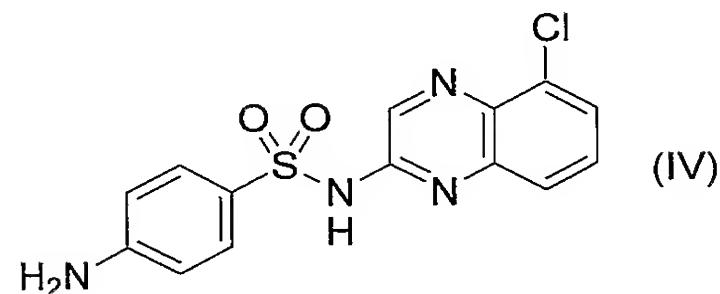
10 15 20 25 で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



5 で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

22. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、
10 Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 21 に記載のキット。

23. スルホンアミド化合物が、N—[[(4—クロロフェニル)アミノ]カルボニル]—2, 3—ジヒドロ—1H—インデン—5—スルホンアミド、N—[[(3, 4—ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]—2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミド、N—(2, 4—ジクロロベンゾイル)—4—クロロフェニルスルホンアミド、N—(2, 4—ジクロロベンゾイル)—5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドおよび2—スルファニルアミド—5—クロロキノキサリンからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 21 または 22 に記載のキット。

24. スルホンアミド化合物が、N—[[(3, 4—ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]—2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミドおよびN—(2, 4—ジクロロベンゾイル)—5—ブロモチオフェン—2

ースルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 21 または 22 に記載のキット。

25. スルホンアミド化合物が、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 21 または 22 に記載のキット。

26. キットが、癌治療用キットである、請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載のキット。

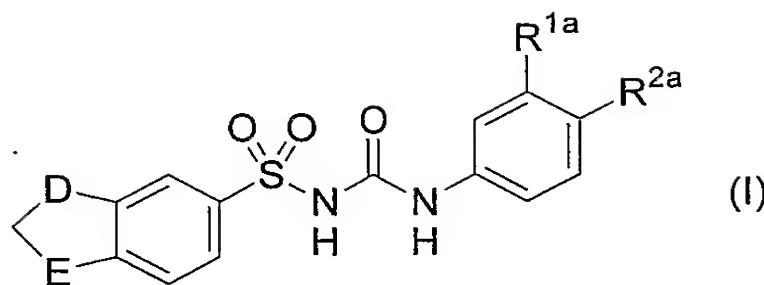
27. キットが、血管新生阻害用キットである、請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項に記載のキット。

28. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

29. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 28 に記載の使用。

30. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド化合物の使用であつて、

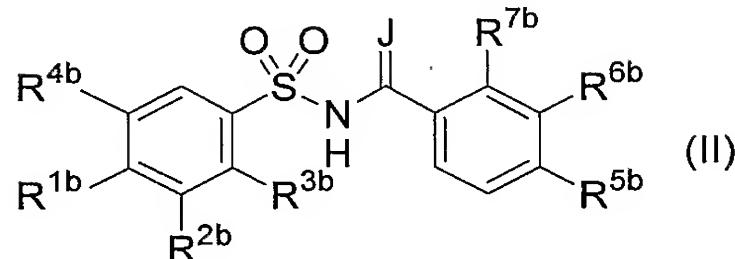
前記スルホンアミド化合物が、
一般式 (I)



[式中、Eは、-O-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-または-CH₂O-を、Dは、-CH₂-または-O-を、R^{1a}は、水素原子またはハロゲン原子を、R^{2a}は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (II)

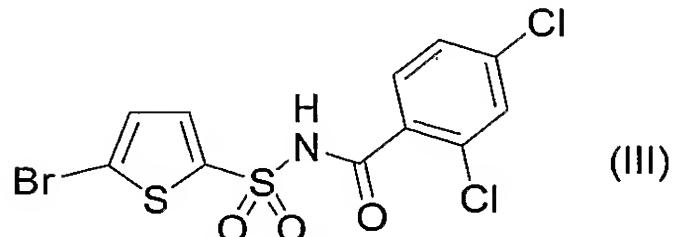


[式中、Jは、-O-または-NH-を、R^{1b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルキルチオ基、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO₂)CH₃、-N(CH₃)₂、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R^{2b}は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、-CF₃、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R^{3b}は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁-C₄アルコキシ基を、R^{4b}は、水素原子または置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基（但し、R^{3b}およびR^{4b}の少なくとも一つは、水素原子である）を、R^{5b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、-CF₃またはニトロ基を、R^{6b}

は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基（但し、R^{6b}が置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基のとき、R^{5b}は水素原子であり、R^{7b}はハロゲン原子である）を、R^{7b}は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基または—CF₃（但し、R^{5b}またはR^{7b}のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基であるか、あるいはR^{7b}が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁—C₆アルキル基である場合には、R^{5b}またはR^{6b}のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。】

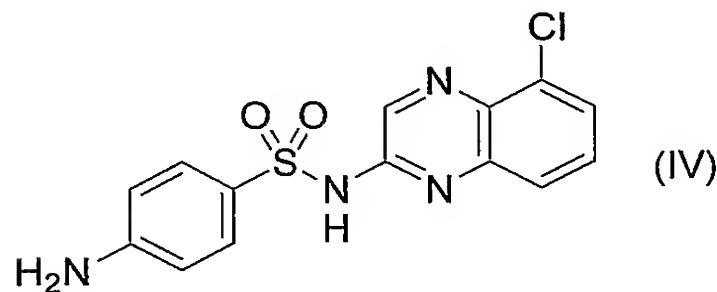
で表わされる化合物、

10 式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



15 で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

3 1. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生素質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、
20 Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 3 0 に記載の使用。

3 2. スルホンアミド化合物が、N—[[(4—クロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロー1H—インデン—5—スルホンアミド、N

— [[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] — 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドおよび2-スルファニルアミド—5-クロロキノキサリンからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 3 0 または 3 1 に記載の使用。

3 3. スルホンアミド化合物が、N- [[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] — 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 3 0 または 3 1 に記載の使用。

3 4. スルホンアミド化合物が、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 3 0 または 3 1 に記載の使用。

3 5. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 2 8 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の使用。

3 6. 医薬組成物が、血管新生阻害用医薬組成物である、請求項 2 8 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の使用。

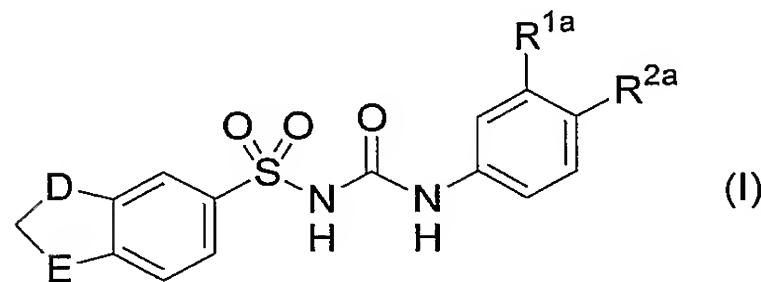
3 7. N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを患者に投与することを特徴とする癌の治療方法および／または血管新生の阻害方法。

3 8. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 3 7 に記載の方法。

5 3 9. スルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とを患者に投与することを特徴とする癌の治療方法および／または血管新生の阻害方法であって、

10 前記スルホンアミド化合物が、

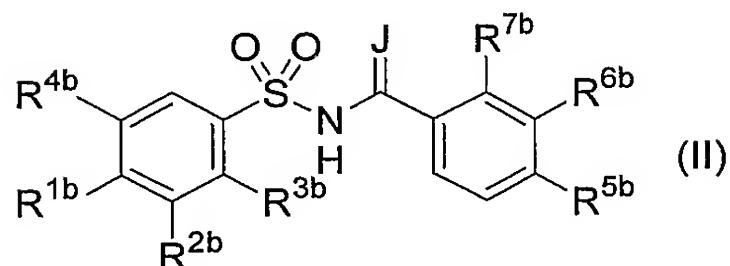
一般式 (I)



15 [式中、E は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ を、D は、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を、 R^{1a} は、水素原子またはハロゲン原子を、 R^{2a} は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (II)

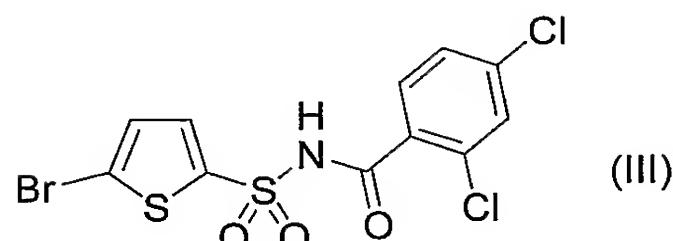


20 [式中、J は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を、 R^{1b} は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルキルチオ基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキ

シカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 R^{2b} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-\text{CF}_3$ 、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 R^{3b} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシ基を、 R^{4b} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基（但し、 R^{3b} および R^{4b} の少なくとも一つは、水素原子である）を、 R^{5b} は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、 $-\text{CF}_3$ またはニトロ基を、 R^{6b} は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基（但し、 R^{6b} が置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基のとき、 R^{5b} は水素原子であり、 R^{7b} はハロゲン原子である）を、 R^{7b} は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基または $-\text{CF}_3$ （但し、 R^{5b} または R^{7b} のいずれか一方が、置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基であるか、あるいは R^{7b} が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基である場合には、 R^{5b} または R^{6b} のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。】

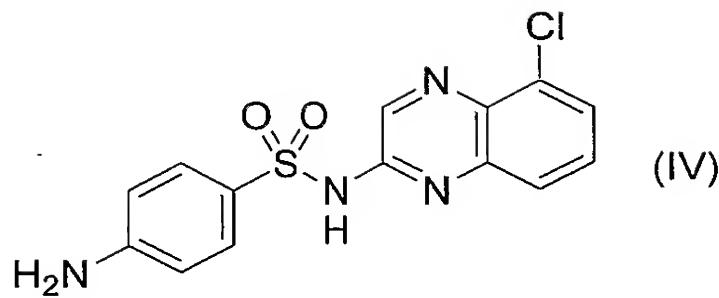
20 で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

5 4 0. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 3 9 に記載の方法。

4 1. スルホンアミド化合物が、N—[〔(4—クロロフェニル)アミノ〕カルボニル]—2, 3—ジヒドロ—1H—インデン—5—スルホンアミド、N—[〔(3, 4—ジクロロフェニル)アミノ〕カルボニル]—2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミド、N—(2, 4—ジクロロベンゾイル)—4—クロロフェニルスルホンアミド、N—(2, 4—ジクロロベンゾイル)—5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドおよび2—スルファニルアミド—5—クロロキノキサリンからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 3 9 または 4 0 3 6 に記載の方法。

4 2. スルホンアミド化合物が、N—[〔(3, 4—ジクロロフェニル)アミノ〕カルボニル]—2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミドおよびN—(2, 4—ジクロロベンゾイル)—5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の方法。

4 3. スルホンアミド化合物が、N- (2, 4-ジクロロベンジル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の方法。

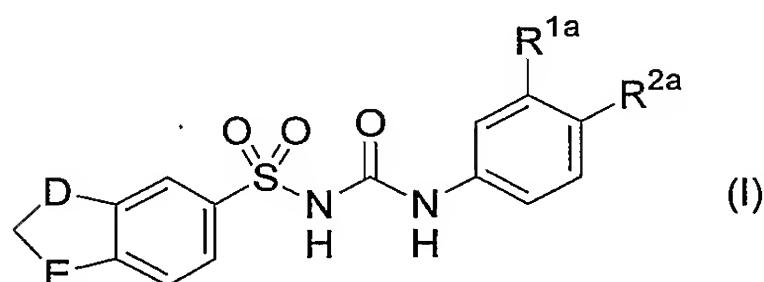
4 4. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とともに患者に併用投与するための、N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

10 4 5. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

4 6. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群から選択される少なくとも一つの物質とともに患者に併用投与するための、スルホンアミド化合物を含む医薬組成物であって、

前記スルホンアミド化合物が、

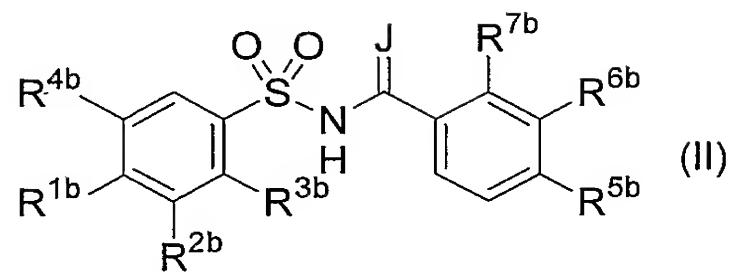
一般式 (I)



[式中、E は、-O-、-N (CH₃)-、-CH₂-、-CH₂CH₂- または-CH₂O-を、D は、-CH₂- または-O-を、R^{1a} は、水素原子またはハロゲン原子を、R^{2a} は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

25 で表わされる化合物、

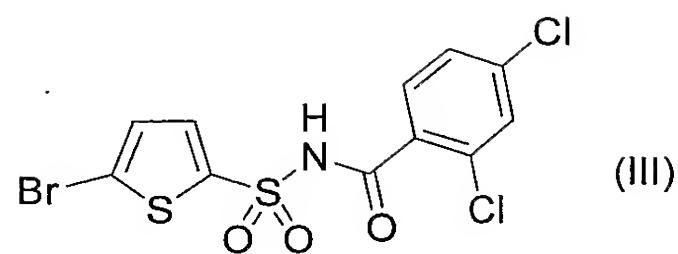
一般式 (II)



[式中、 J は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を、 R^{1b} は、 水素原子、 ハロゲン原子、 置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、 置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシ基、 置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルキルチオ基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 ニトロ基、 アジド基、 $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 水酸基、 フェニル基、 置換基を有するフェニル基、 ピリジニル基、 チエニル基、 フリル基、 キノリニル基またはトリアゾール基を、 R^{2b} は、 水素原子、 ハロゲン原子、 シアノ基、 $-\text{CF}_3$ 、 置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、 置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシ基、 置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 R^{3b} は、 水素原子または置換基を有していてもよい C_1-C_4 アルコキシ基を、 R^{4b} は、 水素原子または置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基（但し、 R^{3b} および R^{4b} の少なくとも一つは、 水素原子である）を、 R^{5b} は、 水素原子、 ハロゲン原子、 置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、 $-\text{CF}_3$ またはニトロ基を、 R^{6b} は、 水素原子、 ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基（但し、 R^{6b} が置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基のとき、 R^{5b} は水素原子であり、 R^{7b} はハロゲン原子である）を、 R^{7b} は、 ハロゲン原子、 置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基または $-\text{CF}_3$ （但し、 R^{5b} または R^{7b} のいずれか一方が、 置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基であるか、 あるいは R^{7b} が、 ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基である場合には、 R^{5b} または R^{6b} のいずれか一方が、 水素原子である）をそれぞれ意味する。]

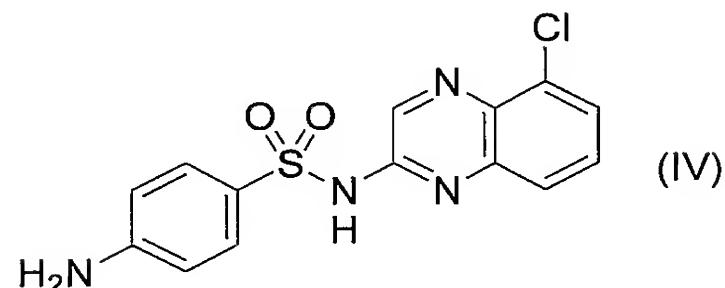
で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



5

で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

4 7. 白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質からなる群が、Oxaliplatin、Cisplatin、CPT-11、Gemcitabine、Methotrexate、Paclitaxel および Doxorubicin からなる群である、請求項 4 6 に記載の医薬組成物。

4 8. スルホンアミド化合物が、N-[[[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、N-[[[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドおよび2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリンからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 6 または 4 7 に記載の医薬組成物。

4 9. スルホンアミド化合物が、N-[[[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド

およびN-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項46または47に記載の医薬組成物。

5 50. スルホンアミド化合物が、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項46または47に記載の医薬組成物。

5 51. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項44～50のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10 5 52. 医薬組成物が、血管新生阻害用医薬組成物である、請求項44～50のいずれか一項に記載の医薬組成物。

図 1

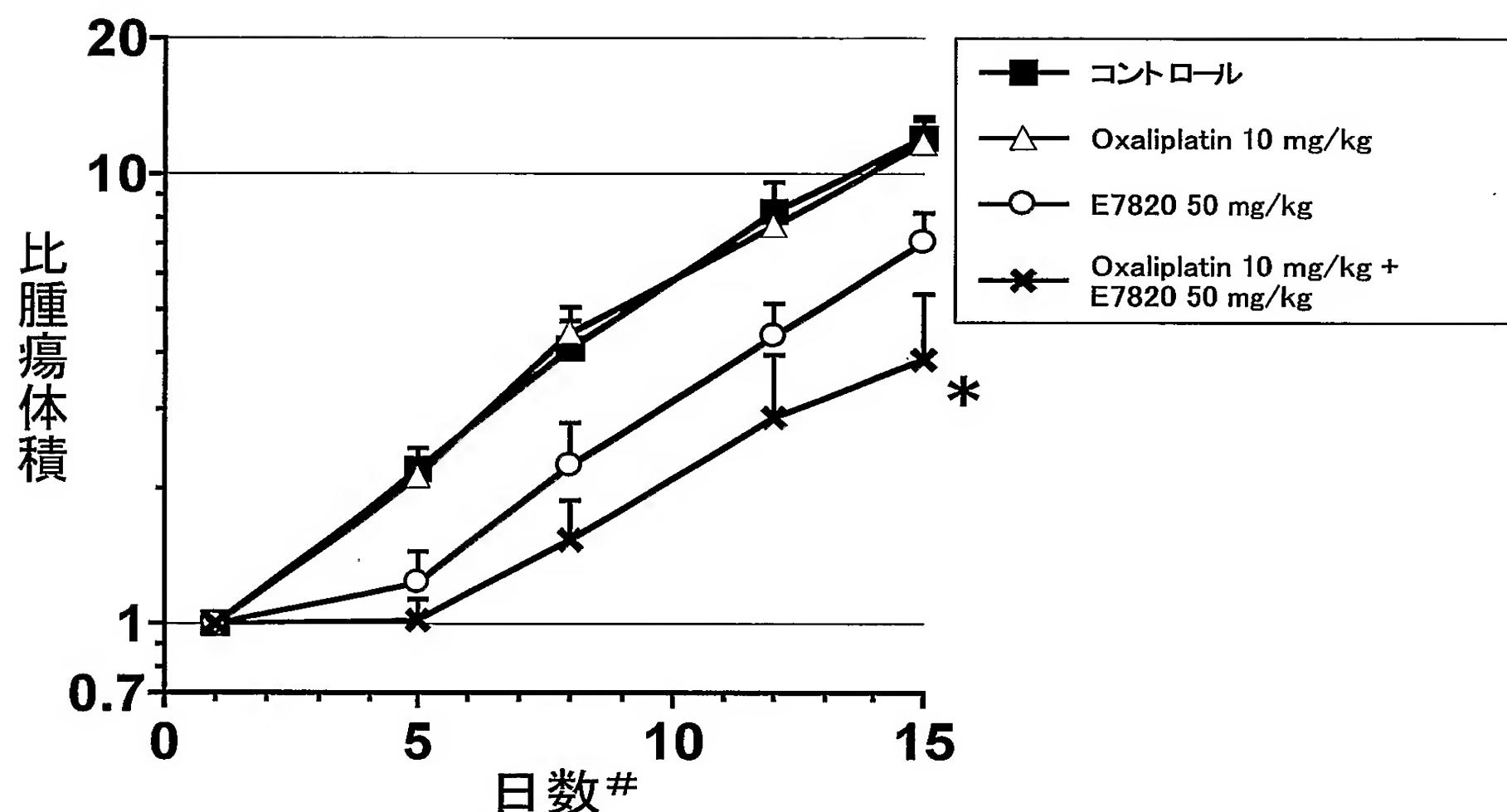


図 2

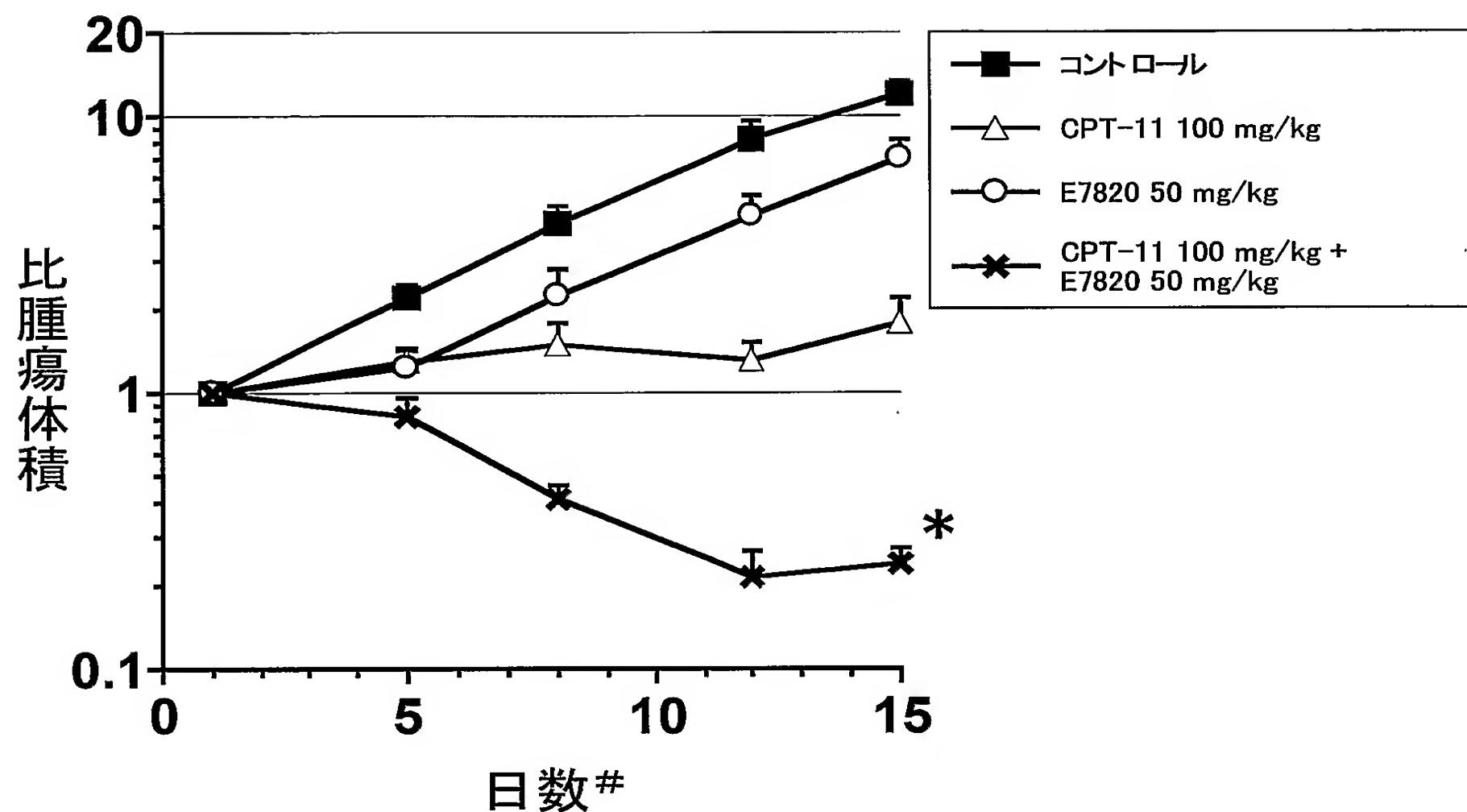


図 3

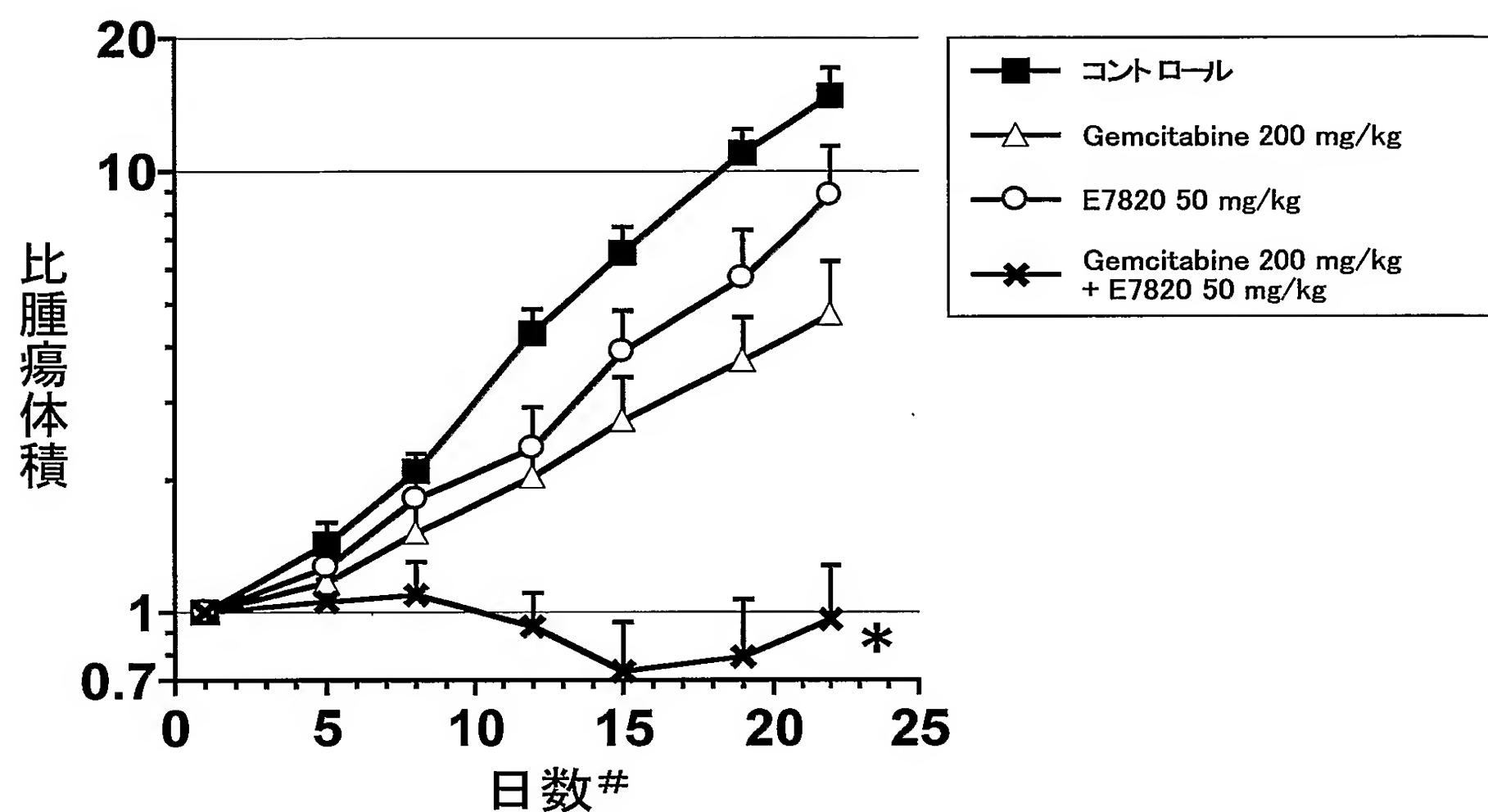
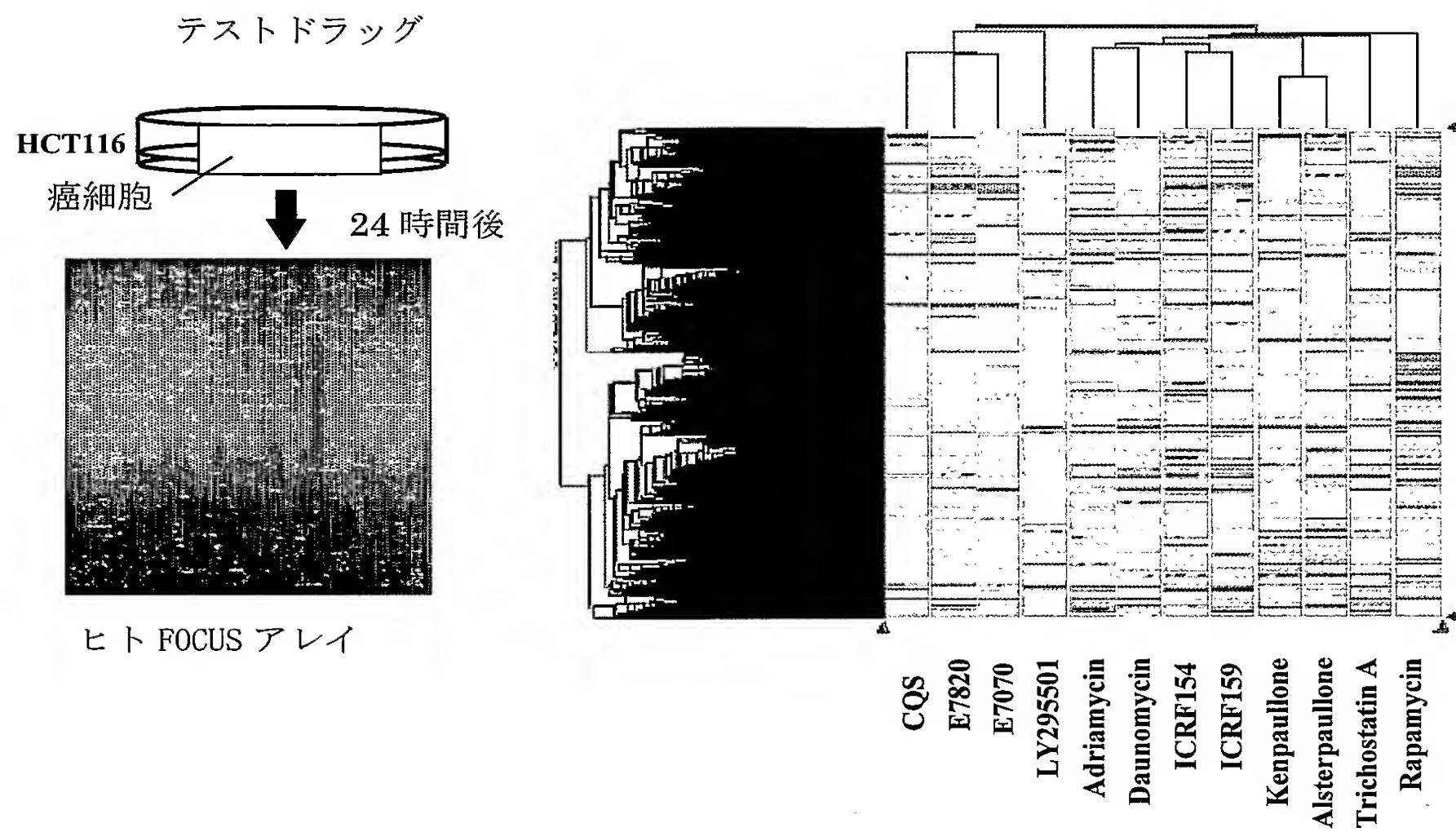


図 4



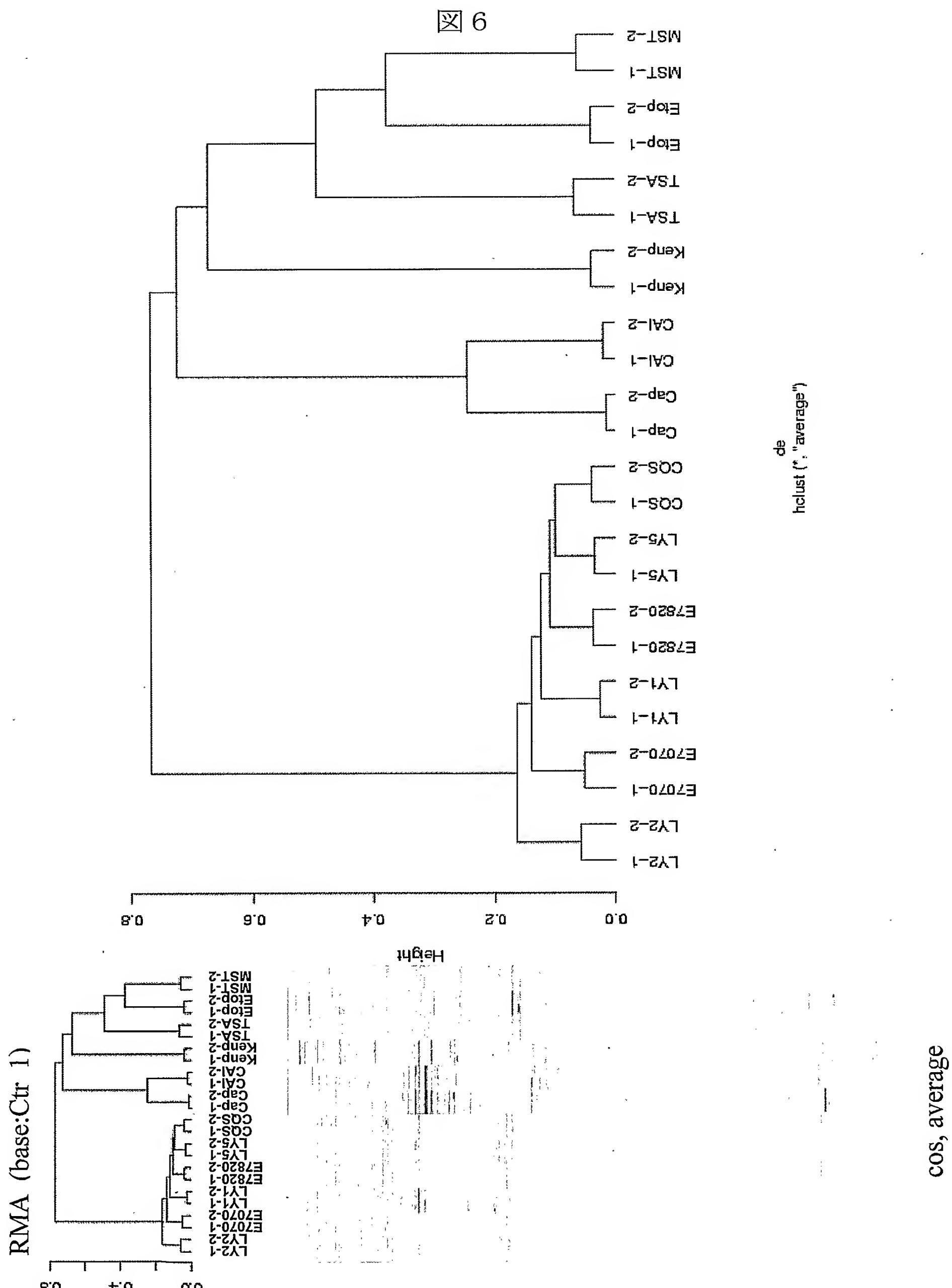
5

	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	CQS.1	CQS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAL1	CAI.2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kenp.1	Kenp.2		
E7070-1	1.00	0.95	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.86	0.88	0.88	0.16	0.17	0.11	0.11	0.35	0.35	0.16	0.17	0.31	0.31	0.32	0.32	0.32	0.32		
E7070-2	0.95	1.00	0.87	0.86	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.85	0.88	0.88	0.17	0.17	0.11	0.11	0.36	0.36	0.16	0.17	0.32	0.32	0.32	0.33		
E7820-1	0.87	0.87	1.00	0.96	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.26	0.26	0.08	0.08	0.24	0.24	0.20	0.21		
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.27	0.27	0.26	0.26	0.09	0.09	0.24	0.25		
CQS-1	0.87	0.87	0.90	0.90	1.00	0.96	0.87	0.87	0.84	0.84	0.83	0.83	0.90	0.90	0.13	0.14	0.10	0.10	0.37	0.36	0.16	0.16	0.32	0.32		
CQS-2	0.87	0.87	0.90	0.90	0.96	1.00	0.87	0.87	0.84	0.84	0.83	0.83	0.90	0.90	0.14	0.14	0.10	0.10	0.37	0.37	0.16	0.16	0.32	0.32		
LY1-1	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	0.87	0.87	1.00	0.97	0.97	0.82	0.81	0.89	0.89	0.25	0.25	0.24	0.24	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.25	
LY1-2	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	0.97	0.97	0.82	0.81	0.89	0.88	0.25	0.25	0.25	0.25	0.24	0.24	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.25		
LY2-1	0.86	0.86	0.83	0.83	0.84	0.84	0.82	0.82	1.00	0.94	0.85	0.85	0.20	0.20	0.14	0.15	0.35	0.35	0.17	0.17	0.18	0.18	0.34	0.34		
LY2-2	0.86	0.85	0.82	0.82	0.83	0.83	0.81	0.81	0.94	1.00	0.84	0.84	0.19	0.19	0.15	0.15	0.35	0.35	0.18	0.18	0.33	0.34	0.31	0.32		
LY5-1	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.89	0.85	0.84	1.00	0.97	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32		
LY5-2	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.89	0.88	0.85	0.84	0.97	1.00	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32	
CAI-1	0.16	0.17	0.09	0.09	0.13	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	1.00	1.00	0.98	0.75	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.34	0.25	0.25		
CAI-2	0.17	0.17	0.09	0.09	0.14	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	0.98	1.00	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.34	0.33	0.33	0.25	0.25		
Cap-1	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.24	0.14	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	1.00	0.99	0.35	0.35	0.34	0.34	0.31	0.31	0.19	0.19		
Cap-2	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.25	0.15	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	0.99	1.00	0.34	0.34	0.31	0.31	0.18	0.18	0.14	0.14		
MST-1	0.35	0.36	0.26	0.27	0.37	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.35	0.34	0.34	0.34	1.00	0.94	0.62	0.62	0.57	0.57		
MST-2	0.35	0.36	0.26	0.26	0.36	0.36	0.37	0.30	0.30	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.38	0.34	0.34	0.34	0.34	0.31	0.31	0.31	0.31	0.39	0.39	
Etop-1	0.16	0.16	0.08	0.08	0.16	0.16	0.12	0.12	0.17	0.18	0.21	0.21	0.34	0.34	0.31	0.31	0.62	0.62	1.00	1.00	0.96	0.96	0.45	0.45		
Etop-2	0.17	0.17	0.08	0.09	0.16	0.16	0.13	0.13	0.18	0.18	0.22	0.22	0.34	0.33	0.31	0.31	0.62	0.63	0.96	1.00	0.45	0.45	0.45	0.45		
TSA-1	0.31	0.32	0.24	0.24	0.32	0.32	0.25	0.25	0.34	0.34	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	1.00	1.00	0.93	0.93		
TSA-2	0.31	0.32	0.24	0.25	0.32	0.33	0.26	0.26	0.34	0.34	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	0.45	0.45	1.00	1.00	0.34	0.34
Kenp-1	0.32	0.32	0.20	0.21	0.29	0.29	0.25	0.25	0.32	0.31	0.31	0.31	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	0.34	0.34	0.96	0.96
Kenp-2	0.32	0.33	0.21	0.21	0.29	0.29	0.25	0.26	0.32	0.32	0.32	0.32	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	0.34	0.34	0.96	1.00

0.7<X<1.0

0.4<X<0.7

0<X<0.4



☒ 7

	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	CQS.1	CQS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAI.1	CAI.2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kenp.1	Kenp.2		
E7070-1	1.00	0.94	0.87	0.87	0.86	0.81	0.81	0.84	0.83	0.86	0.04	0.04	0.03	0.04	0.04	0.04	0.23	0.06	0.06	0.22	0.22	0.19	0.19			
E7070-2	0.94	1.00	0.86	0.86	0.85	0.85	0.81	0.84	0.83	0.86	0.04	0.04	0.03	0.03	0.04	0.04	0.24	0.05	0.06	0.22	0.22	0.19	0.20			
E7820-1	0.87	0.86	1.00	0.96	0.90	0.90	0.86	0.86	0.81	0.80	0.07	0.07	0.00	0.00	0.02	0.03	0.22	0.22	0.03	0.04	0.21	0.22	0.12	0.12		
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.90	0.85	0.85	0.81	0.80	0.07	0.07	0.00	0.00	0.02	0.03	0.22	0.21	0.03	0.04	0.21	0.22	0.12	0.13		
CQS-1	0.86	0.85	0.90	0.90	1.00	0.96	0.85	0.85	0.82	0.81	0.08	0.08	0.02	0.02	0.03	0.03	0.28	0.27	0.07	0.07	0.25	0.25	0.17	0.18		
CQS-2	0.86	0.85	0.90	0.90	0.96	1.00	0.86	0.85	0.82	0.81	0.09	0.09	0.02	0.02	0.03	0.04	0.28	0.27	0.07	0.07	0.25	0.25	0.17	0.18		
LY1-1	0.81	0.81	0.86	0.85	0.85	0.86	1.00	0.97	0.80	0.79	0.08	0.08	0.17	0.17	0.19	0.19	0.20	0.20	0.04	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16		
LY1-2	0.81	0.81	0.86	0.85	0.85	0.85	0.97	1.00	0.80	0.79	0.07	0.07	0.17	0.17	0.19	0.20	0.20	0.20	0.03	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16		
LY2-1	0.84	0.84	0.81	0.81	0.82	0.82	0.80	0.80	1.00	0.93	0.83	0.83	0.09	0.09	0.09	0.09	0.07	0.08	0.08	0.23	0.23	0.07	0.08	0.24	0.24	
LY2-2	0.83	0.83	0.80	0.80	0.81	0.81	0.79	0.79	0.93	1.00	0.82	0.82	0.08	0.08	0.08	0.08	0.07	0.08	0.07	0.22	0.22	0.07	0.07	0.23	0.24	
LY5-1	0.86	0.86	0.87	0.87	0.89	0.89	0.88	0.87	0.83	0.82	1.00	0.96	0.09	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	
LY5-2	0.86	0.86	0.87	0.87	0.88	0.89	0.88	0.87	0.83	0.82	0.96	1.00	0.09	0.09	0.07	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	0.19	0.20		
CAI-1	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.02	0.02	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.26	0.26	0.25	0.25	0.13	0.14	
CAI-2	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	0.09	0.09	0.74	0.74	0.74	0.26	0.26	0.25	0.25	0.13	0.15	
Cap-1	0.03	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.19	0.19	0.07	0.07	0.08	0.07	0.07	0.07	0.74	0.74	0.74	0.28	0.28	0.28	0.28	0.12	0.06	
Cap-2	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.04	0.19	0.20	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.74	0.74	0.99	1.00	0.28	0.28	0.25	0.25	0.12	0.06
MST-1	0.24	0.24	0.22	0.22	0.28	0.28	0.20	0.20	0.23	0.23	0.28	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	1.00	0.92	0.57	0.57	0.50	0.24
MST-2	0.23	0.23	0.22	0.21	0.27	0.27	0.20	0.20	0.23	0.22	0.28	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	1.00	0.92	0.57	0.57	0.50	0.24
Etop-1	0.06	0.05	0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.03	0.07	0.07	0.11	0.11	0.25	0.25	0.26	0.26	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.50	0.25
Etop-2	0.06	0.06	0.04	0.04	0.07	0.07	0.04	0.04	0.08	0.07	0.12	0.12	0.25	0.25	0.26	0.26	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.50	0.25
TSA-1	0.22	0.22	0.21	0.21	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.23	0.24	0.13	0.13	0.12	0.11	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.22
TSA-2	0.22	0.22	0.22	0.22	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.24	0.24	0.13	0.13	0.12	0.12	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.22
Kenp-1	0.19	0.19	0.12	0.12	0.17	0.17	0.15	0.15	0.20	0.19	0.19	0.14	0.15	0.06	0.06	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.22
Kenp-2	0.19	0.20	0.12	0.13	0.18	0.18	0.16	0.16	0.20	0.20	0.20	0.14	0.15	0.06	0.06	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.22

0.7<XX<1.0

0.4<XX<0.7

0<XX<0.4

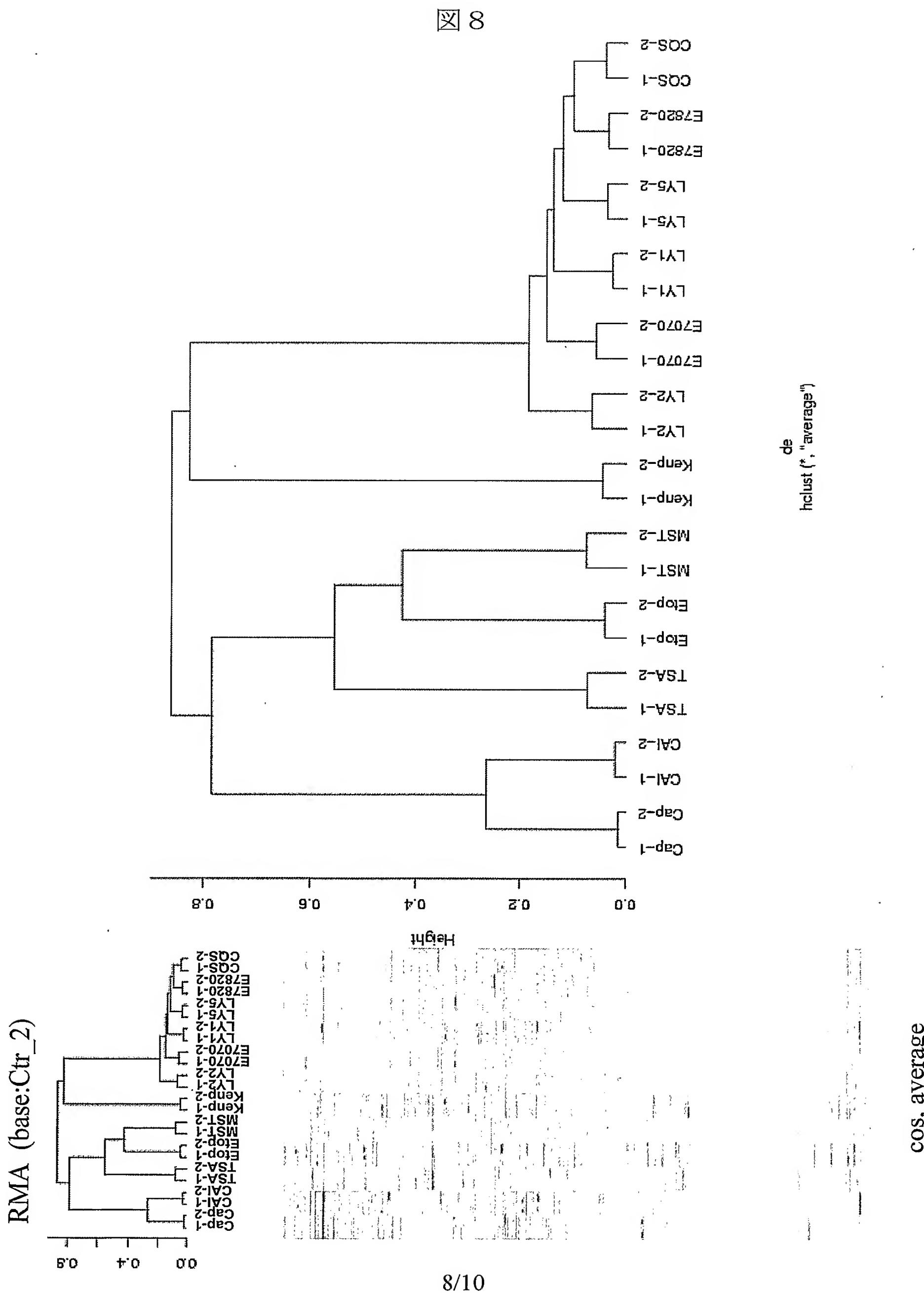


図 9

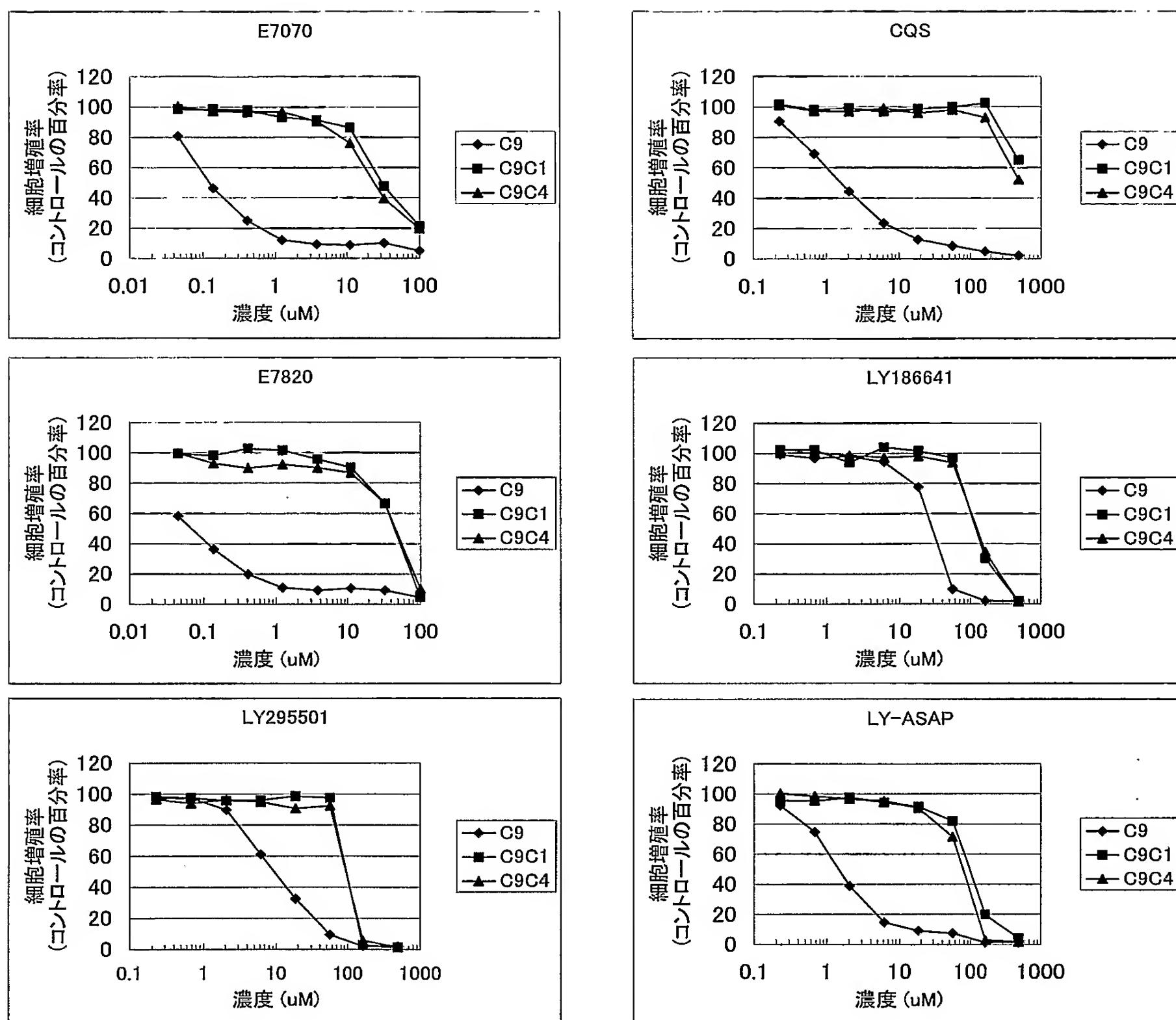
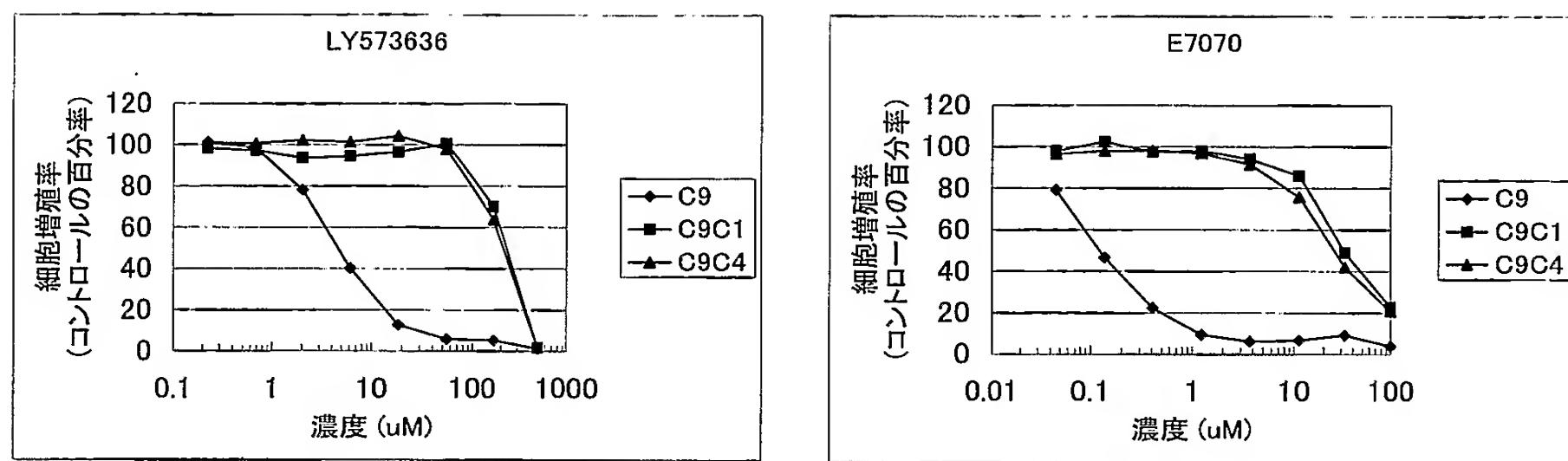


図 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/404 (2006.01), **A61K31/18** (2006.01), **A61K31/343** (2006.01), **A61K31/381** (2006.01), **A61K31/4741** (2006.01), **A61K31/498** (2006.01),
A61K31/7068 (2006.01),
A61K33/24 (2006.01), **A61K45/00** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01),

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/18, **A61K31/343**, **A61K31/381**, **A61K31/404**, **A61K31/4741**, **A61K31/498**,
A61K31/7068, **A61K33/24**, **A61K45/00**, **A61P9/00**, **A61P35/00**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), **MEDLINE** (STN), **REGISTRY** (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/074045 A1 (EISAI CO., LTD.), 12 September, 2003 (12.09.03), Pages 21, 24 to 26 & AU 2003211594 A1 & EP 1481678 A1 & US 2005/119303 A1 & JP 2003-572563 A	1, 8-10, 17-19, 26-28, 35, 36, 44, 45, 51, 52 2, 11, 20, 29
Y	WO 2002/36117 A1 (EISAI CO., LTD.), 10 May, 2002 (10.05.02), Full text & AU 200210993 A & EP 1331005 A1 & KR 2003046475 A & US 2003/215523 A1 & US 2004/002505 A1 & JP 2002-538929 A & CN 1473041 A & US 2004/224972 A1 & NZ 524975 A	1, 2, 8-11, 17-20, 26-29, 35, 36, 44, 45, 51, 52

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 May, 2006 (10.05.06)

Date of mailing of the international search report
23 May, 2006 (23.05.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304219

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-533416 A (SEARLE & CO G D), 08 October, 2002 (08.10.02), Full text & WO 2000/38730 A2 & NO 200103155 A & BR 9916518 A & CZ 200102320 A3	1, 2, 8-11, 17-20, 26-29, 35, 36, 44, 45, 51, 52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2006/304219
--

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P35/00 (2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304219

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 37 - 43

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 37 to 43 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Claims 1, 2, 10, 11, 19, 20, 28, 29, 44 and 45 and part of claims 8, 9, 17, 18, 26, 27, 35, 36, 51 and 52

Remark on Protest
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304219

Continuation of Box No. III of continuation of first sheet (2)

(Box No. III Continuation of observations where unity of invention is lacking)

Claims 1, 2, 10, 11, 19, 20, 28, 29, 44 and 45 and part of claims 8, 9, 17, 18, 26, 27, 35, 36, 51 and 52 relate to a combination of N-(3-cyano-4-methyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzenesulfonamide with at least one substance selected from a platinum complex compound, a DNA-topoisomerase I inhibitor, a metabolic antagonist, a microtubule inhibitor and an antibiotic.

Part of claims 3-9, 12-15, 17-18, 21-24, 26-27, 30-33, 35-36, 46-49 and 51-52 relates to a combination of a sulfonamide compound represented by the general formula (I) with at least one substance selected from a platinum complex compound, a DNA-topoisomerase I inhibitor, a metabolic antagonist, a microtubule inhibitor and an antibiotic.

Part of claims 3-9, 12-15, 17-18, 21-24, 26-27, 30-33, 35-36, 46-49 and 51-52 and claims 16, 25, 34 and 50 relate to a combination of a sulfonamide compound represented by the general formula (II) with at least one substance selected from a platinum complex compound, a DNA-topoisomerase I inhibitor, a metabolic antagonist, a microtubule inhibitor and an antibiotic.

Part of claims 3-9, 12-14, 17-18, 21-23, 26-27, 30-32, 35-36, 46-48 and 51-52 relates to a combination of a sulfonamide compound represented by the general formula (III) with at least one substance selected from a platinum complex compound, a DNA-topoisomerase I inhibitor, a metabolic antagonist, a microtubule inhibitor and an antibiotic.

Part of claims 3-9, 12-14, 17-18, 21-23, 26-27, 30-32, 35-36, 46-48 and 51-52 relates to a combination of a sulfonamide compound represented by the general formula (IV) with at least one substance selected from a platinum complex compound, a DNA-topoisomerase I inhibitor, a metabolic antagonist, a microtubule inhibitor and an antibiotic.

It is recognized that N-(3-cyano-4-methyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzenesulfonamide and sulfonamide compounds represented by the general formulae (I), (II), (III) and (IV) have a cyclic sulfonamide as a common chemical structure, however, a pharmaceutical composition comprising a compound with the basic skeleton in the compounds and another agent in combination is publicly known by the document (WO 2002/36117 A1 (EISAI CO LTD) 2002. 05. 10) and the like. Thus, this common matter is not considered to be a special technical feature.

Further, there is no other common matter, which is common to all claims and considered to be a special technical feature, therefore, the number of the inventions included in this application is at least 5.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/404 (2006.01), A61K31/18 (2006.01), A61K31/343 (2006.01), A61K31/381 (2006.01), A61K31/4741 (2006.01), A61K31/498 (2006.01), A61K31/7068 (2006.01), A61K33/24 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P35/00 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K 31/18, A61K 31/343, A61K 31/381, A61K 31/404, A61K 31/4741, A61K 31/498, A61K 31/7068, A61K 33/24, A61K 45/00, A61P 9/00, A61P 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/074045 A1 (EISAI CO LTD) 2003.09.12, 第 21, 24-26 頁参照 & AU 2003211594 A1 & EP 1481678 A1 & US 2005/119303 A1 & JP 2003-572563 A	1, 8-10, 17-19, 26-28, 35, 36, 44, 45, 51, 52
Y		2, 11, 20, 29
Y	WO 2002/36117 A1 (EISAI CO LTD) 2002.05.10, 全文参照 & AU 200210993 A & EP 1331005 A1 & KR 2003046475 A & US 2003/215523 A1 & US 2004/002505 A1 & JP 2002-538929 A & CN 1473041 A & US 2004/224972 A1 & NZ 524975 A	1, 2, 8-11, 17-20, 26-29, 35, 36, 44, 45, 51, 52

 C 欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 10.05.2006	国際調査報告の発送日 23.05.2006
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世 電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-533416 A (SEARLE & CO G D) 2002.10.08, 全文参照 & WO 2000/38730 A2 & AU 200023805 A & NO 200103155 A & EP 1140192 A2 & BR 9916518 A & HU 200104814 A2 & CZ 200102320 A3 & US 2003/203956 A1	1, 2, 8-11, 17-20, 26-29, 35, 36, 44, 45, 51, 52

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 37-43 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 37-43 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1, 2, 10, 11, 19, 20, 28, 29, 44, 45 と請求の範囲 8, 9, 17, 18, 26, 27, 35, 36, 51, 52 の一部

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。

〈第III欄 発明の单一性が欠如しているときの意見の続き〉

請求の範囲1, 2, 10, 11, 19, 20, 28, 29, 44, 45と、請求の範囲8, 9, 17, 18, 26, 27, 35, 36, 51, 52の一部は、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドと、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質から選択される少なくとも1つの物質との組み合わせに関するものである。

請求の範囲3-9, 12-15, 17-18, 21-24, 26-27, 30-33, 35-36, 46-49, 51-52の一部は、一般式(I)で示されるスルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質から選択される少なくとも1つの物質との組み合わせに関するものである。

請求の範囲3-9, 12-15, 17-18, 21-24, 26-27, 30-33, 35-36, 46-49, 51-52の一部と、請求の範囲16, 25, 34, 50は、一般式(II)で示されるスルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質から選択される少なくとも1つの物質との組み合わせに関するものである。

請求の範囲3-9, 12-14, 17-18, 21-23, 26-27, 30-32, 35-36, 46-48, 51-52の一部は、一般式(III)で示されるスルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質から選択される少なくとも1つの物質との組み合わせに関するものである。

請求の範囲3-9, 12-14, 17-18, 21-23, 26-27, 30-32, 35-36, 46-48, 51-52の一部は、一般式(IV)で示されるスルホンアミド化合物と、白金錯体物質、DNA-topoisomerase I 阻害物質、代謝拮抗物質、微小管阻害物質および抗生物質から選択される少なくとも1つの物質との組み合わせに関するものである。

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドと、一般式(I)、一般式(II)、一般式(III)、一般式(IV)で示されるスルホンアミド化合物はそれぞれ、環スルホンアミドを共通の化学構造とするものと認められるものの、同化合物における基本骨格を有する化合物を、他の薬剤と組み合わせてなる医薬組成物が、文献(WO 2002/36117 A1 (EISAI CO LTD) 2002.05.10)等により公知であるから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は、少なくとも5である。